

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-512851

(P2022-512851A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 C 0 4 8
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	Z N A 4 C 0 5 0
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全84頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願2021-523335(P2021-523335)
 (86)(22)出願日 令和1年11月4日(2019.11.4)
 (85)翻訳文提出日 令和3年6月14日(2021.6.14)
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/059581
 (87)国際公開番号 WO2020/096915
 (87)国際公開日 令和2年5月14日(2020.5.14)
 (31)優先権主張番号 62/755,805
 (32)優先日 平成30年11月5日(2018.11.5)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
 ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(
 AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A
 T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR
 ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
 最終頁に続く

(71)出願人 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コ
 ーポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
 07065-0907 ローウェイ、イ
 ースト・リンカーン・アベニュー・12
 6
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Je
 rsey 07065-0907 U. S
 . A.
 (74)代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がんの処置のための抗TIGIT抗体の投薬レジメン

(57)【要約】

本発明は、がんの処置のために有用な抗TIGIT抗体の投薬レジメンに関する。詳細には、本発明は、プログラム死1タンパク質(PD-1)またはプログラム死リガンド1(PD-L1)の抗体および抗TIGIT抗体を投与することを含む組み合わせ治療における投薬レジメンに関する。

【選択図】図2A

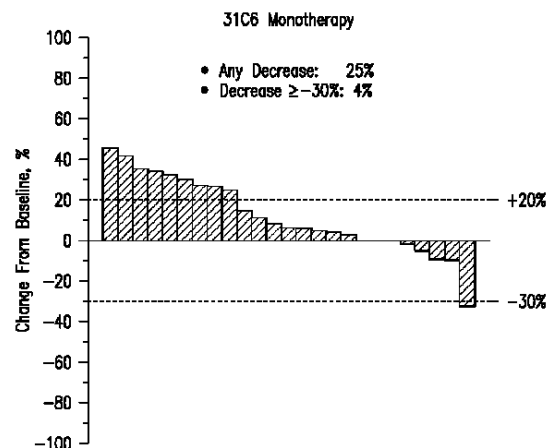


FIG.2A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者に 2.1mg から 700mg の重鎖および軽鎖を含む抗 TIGIT 抗体を投与することを含む、患者においてがんを処置するための方法であって、軽鎖が配列番号 26、27 および 28 の軽鎖 CDR を含み、重鎖が配列番号 29、30 および 31 の重鎖 CDR を含む、前記方法。

【請求項 2】

抗 TIGIT 抗体が、静脈内注入を介して投与される、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

患者が、2.1mg の抗 TIGIT 抗体を投与される、請求項 1 の方法。

10

【請求項 4】

患者が、7mg の抗 TIGIT 抗体を投与される、請求項 1 の方法。

【請求項 5】

患者が、21mg の抗 TIGIT 抗体を投与される、請求項 1 の方法。

【請求項 6】

患者が、70mg の抗 TIGIT 抗体を投与される、請求項 1 の方法。

【請求項 7】

患者が、200mg の抗 TIGIT 抗体を投与される、請求項 1 の方法。

【請求項 8】

患者が、210mg の抗 TIGIT 抗体を投与される、請求項 1 の方法。

20

【請求項 9】

患者が、700mg の抗 TIGIT 抗体を投与される、請求項 1 の方法。

【請求項 10】

患者が、抗 TIGIT 抗体を 1 日目に、次いでその後は 3 週ごとに 1 回投与される、請求項 1 から 9 のいずれか一項の方法。

【請求項 11】

抗 TIGIT 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 25 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 24 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項の方法。

【請求項 12】

抗 TIGIT 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 23 を含み、軽鎖は配列番号 22 を含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項の方法。

30

【請求項 13】

抗 TIGIT 抗体が、31C6 バリエーションである、請求項 1 から 10 のいずれか一項の方法。

【請求項 14】

抗 TIGIT 抗体が、抗 PD-1 抗体もしくは抗 PD-L1 抗体またはそれらの抗原結合性断片と共投与される、請求項 1 から 13 のいずれか一項の方法。

【請求項 15】

抗 TIGIT 抗体が、抗 PD-1 抗体もしくは抗 PD-L1 抗体またはそれらの抗原結合性断片と合剤化される、請求項 1 から 13 のいずれか一項の方法。

40

【請求項 16】

抗 PD-1 抗体またはその抗原結合性断片が、ヒト PD-1 に特異的に結合し、ヒト PD-L1 のヒト PD-1 への結合をブロックする、請求項 14 または 15 の方法。

【請求項 17】

抗 PD-1 抗体またはその抗原結合性断片がまた、ヒト PD-L2 のヒト PD-1 への結合をブロックする、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

抗 PD-1 抗体またはその抗原結合性断片が、(a) 配列番号 1、2 および 3 の軽鎖 CDR ならびに (b) 配列番号 6、7 および 8 の重鎖 CDR を含む、請求項 17 の方法。

50

【請求項 19】

抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含む、請求項18の方法。

【請求項 20】

抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含む、請求項18の方法。

【請求項 21】

抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブである、請求項17の方法。

【請求項 22】

抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブバリエーションである、請求項17の方法。

10

【請求項 23】

抗PD-1抗体が、ニボルマブである、請求項14の方法。

【請求項 24】

抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ、デュルバルマブまたはアベルマブである、請求項14の方法。

【請求項 25】

抗PD-1抗体が、200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、請求項18～24のいずれか一項の方法。

【請求項 26】

抗PD-1抗体が、400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、請求項18～24のいずれか一項の方法。

20

【請求項 27】

抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗PD-1抗体であって、ここで重鎖は配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号1、2および3の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗TIGIT抗体であって、ここで重鎖は配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含む、請求項14または15の方法。

【請求項 28】

抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む、請求項14または15の方法。

30

【請求項 29】

抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む軽鎖可変領域を含む、請求項14または15の方法。

【請求項 30】

抗PD-1抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

40

【請求項 31】

抗PD-1抗体が400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が200mgで3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

【請求項 32】

抗PD-1抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が700mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

50

【請求項 33】

抗PD-1抗体が400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が700mgで3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

【請求項 34】

200mgの抗PD-1抗体が、200mgの抗TIGIT抗体と合剤化される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

【請求項 35】

200mgの抗PD-1抗体が、700mgの抗TIGIT抗体と合剤化される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

10

【請求項 36】

がんが、NSCLC、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、乳がん、卵巣がん、上皮がん、輸卵管がんまたは原発性腹膜癌よりなる群から選択される、請求項1から35のいずれか一項の方法。

【請求項 37】

がんが、NSCLCである、請求項36の方法。

【請求項 38】

カルボプラチンおよびペメトレキセド、または(ii)カルボプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせを投与することをさらに含む、請求項1から37のいずれかの方法。

【請求項 39】

個体が、先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療で処置されていない、または先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療を受けた際に進行性であると確認されている、請求項1から38のいずれか一項の方法。

20

【請求項 40】

200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、200mgの31C6抗体または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 41】

200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、2.1から700mgの31C6抗体または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

30

【請求項 42】

400mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、2.1から700mgの31C6抗体または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 43】

2.1mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬組成物。

【請求項 44】

7mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬組成物。

40

【請求項 45】

21mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬組成物。

【請求項 46】

70mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬組成物。

【請求項 47】

200mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬組成物。

50

【請求項 48】

210mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む、請求項41または42の医薬組成物。

【請求項 49】

700mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む、請求項41または42の医薬組成物。

【請求項 50】

31C6抗体または31C6バリエーションが重鎖および軽鎖を含み、ここで軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含み、重鎖は配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む、請求項40～49のいずれかの医薬組成物。

10

【請求項 51】

31C6抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む、請求項40～49のいずれかの医薬組成物。

【請求項 52】

31C6抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む軽鎖可変領域を含む、請求項40～49のいずれかの医薬組成物。

【請求項 53】

請求項40～52の医薬組成物のいずれか、および使用のための説明書を含む、がんを処置するためのキット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018年11月5日に出願された米国仮特許出願第62／755805号の利益を主張するものであり、この文献は参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる。

【0002】

本発明の分野

本発明は、がんの処置のために有用な抗TIGIT抗体の投薬レジメン（dosing regimen）に関する。詳細には、本発明は、プログラム死1タンパク質（PD-1）またはプログラム死リガンド1（PD-L1）に対する抗体および抗TIGIT（IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体、T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains）抗体を投与することを含む組み合わせ治療における投薬レジメンに関する。

30

【背景技術】

【0003】

PD-1は、免疫制御および末梢性寛容の維持において重要な分子として認識されている。PD-1は、ナイーブT細胞、B細胞およびNK細胞上に中程度に発現し、リンパ球、単球および骨髄系細胞上のT/B細胞受容体シグナル伝達によりアップレギュレートされる（1）。

40

【0004】

PD-1に対する2つの公知のリガンド、PD-L1（B7-H1）およびPD-L2（B7-DC）は、様々な組織中に生じるヒトのがんにおいて発現する。例として卵巣がん、腎臓がん、結腸直腸がん、膵臓がん、肝臓がんおよびメラノーマの大規模サンプルセットにおいて、PD-L1発現は、その後の処置にかかわらず、予後不良および全生存期間の低減と相関することが示された（2-13）。同様に、腫瘍浸潤性リンパ球上でのPD-1発現は、乳がんおよびメラノーマ中の機能障害T細胞を特徴付けること（14-15）、ならびに腎臓がんにおける予後不良と相関すること（16）が見出された。それゆえに、PD-L1を発現する腫瘍細胞は、PD-1を発現するT細胞と相互作用することで

50

T細胞活性化を減弱して免疫サーベイランスを回避し、それによって腫瘍に対する免疫応答障害に寄与することが提唱されている。

【0005】

PD-1とそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2のうちの1つまたは両方との間の相互作用を阻害するいくつかのモノクローナル抗体は、がんの処置について承認されている。ペンブロリズマブは、プログラム細胞死1 (PD1) 受容体への高い結合特異性を有する強力なヒト化免疫グロブリンG4 (IgG4) mAbであり、それゆえにそのプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) およびプログラム細胞死リガンド2 (PD-L2) との相互作用を阻害する。前臨床のインビトロデータに基づく、ペンブロリズマブは、PD-1への高いアフィニティおよび強力な受容体ブロック活性を持つ。Keytruda (登録商標) (ペンブロリズマブ) は、いくつかの適応症にわたって患者の処置の適応がある。

10

【0006】

TIGIT (IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体) は、主として活性化されたT細胞およびNK細胞上で発現する免疫調節性受容体である。TIGITは、VSG9; VSTM3; およびWUCAMとしても知られる。その構造は、1つの細胞外免疫グロブリンドメイン、I型膜貫通領域および2つのITIMモチーフを示す。TIGITは、T細胞上の正の免疫調節性受容体 (CD226) および負の免疫調節性受容体 (TIGIT) ならびにAPC上に発現するリガンド (CD155およびCD112) からなる共刺激ネットワークの一部を形成する。TIGITの構造における重要な特徴は、その細胞質側末端ドメイン中の免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (ITIM) の存在である。PD-1およびCTLA-4と同様に、TIGITの細胞質領域内のITIMドメインは、チロシンホスファターゼ、例えばSHP-1およびSHP-2などを、ならびにその後の、T細胞受容体 (TCR) サブユニット上の免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (ITAM) 内のチロシン残基の脱リン酸化をリクルートすると予測されている。したがって、受容体-リガンドCD155およびCD112 (腫瘍細胞またはTAMSが発現する) によるTIGITの連結は、TCRシグナル伝達の抑制およびT細胞活性化に寄与し得て、これは有効な抗腫瘍免疫を開始するために必須である。それゆえに、TIGITに特異的なアンタゴニスト抗体は、CD155およびCD112誘導性のT細胞応答抑制を阻害し、抗腫瘍免疫を増強することができる。抗TIGIT抗体は、WO2016/028656およびWO2017/030823中に記載されている。

20

30

【0007】

抗TIGIT抗体の単剤治療または抗PD-1もしくは抗PD-L1治療との組み合わせ治療のための薬剤投与レジメン (dosage regimen) の選択は、その物の血清または組織代謝回転速度、症候のレベル、その物の免疫原性、抗薬物抗体エンドポイント、および処置される個体中の標的細胞、組織または器官のアクセス性、同様に安全性といったいくつかの要因に依存する。抗薬物抗体の形成は、治療的用量での薬物曝露を潜在的に混乱させ、その後の輸注関連毒性を刺激し得る。加えて、抗TIGITおよび/または抗PD-1/抗PD-L1処置は、免疫を刺激して安全性に影響するサイトカイン放出の可能性をもたらし得る。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】WO2016/028656

【特許文献2】WO2017/030823

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、2.1mg~700mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーションを投与することを含む、患者においてがんを処置するための方法を提供する。1つの実

50

施形態において、この方法は、抗PD-1または抗PD-L1抗体との共投与を含んでもよい。1つの実施形態において、抗TIGIT抗体および抗PD-1抗体は、合剤化される。さらなる実施形態において、個体の腫瘍細胞は、PD-L1発現陽性である。1つの実施形態において、抗PD-1抗体は、PD-1のPD-L1およびPD-L2への結合をブロックする。本発明はまた、2.1mgから700mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーション、および200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションを含む医薬組成物を提供する。

【0010】

本発明のある態様は、患者に2.1mgから700mgの重鎖および軽鎖を含む抗TIGIT抗体を投与することを含む、患者においてがんを処置するための方法であって、軽鎖が配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含み、重鎖が配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む、前記方法を提供する。

10

【0011】

方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は、静脈内注入を介して投与される。

【0012】

方法の様々な実施形態において、患者は、約2.1mgから約700mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、約2.1mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、約7mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、約21mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、約70mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、約200mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、約210mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、約700mgの抗TIGIT抗体を投与される。

20

【0013】

方法の様々な実施形態において、患者は、2.1mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、7mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、21mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、70mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、200mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、210mgの抗TIGIT抗体を投与される。方法の様々な実施形態において、患者は、700mgの抗TIGIT抗体を投与される。

30

【0014】

方法の様々な実施形態において、患者は、抗TIGIT抗体を1日目に、次いでその後は3週ごとに1回投与される。例えば、処置の持続期間は、数週または数ヶ月である。

【0015】

方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含む。方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む。方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0016】

方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含む。方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は配列番号22を含む。方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む。

【0017】

方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は、31C6バリエーションである。

50

【0018】

方法の様々な実施形態において、31C6バリエーションは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含む重鎖可変領域を含む。方法の様々な実施形態において、31C6バリエーションは重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は配列番号24に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含む軽鎖可変領域を含む。方法の様々な実施形態において、31C6バリエーションは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0019】

方法の様々な実施形態において、31C6バリエーションは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含む。方法の様々な実施形態において、31C6バリエーションは重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は配列番号22に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含む。方法の様々な実施形態において、31C6バリエーションは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含み、軽鎖は配列番号22に対して80%、85%、90%、95%または99%の配列同一性を含む。

20

【0020】

方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはそれらの抗原結合性断片と共投与される。

【0021】

方法の様々な実施形態において、抗TIGIT抗体は、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはそれらの抗原結合性断片と合剤化される。

【0022】

方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片は、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-L1のヒトPD-1への結合をブロックする。

【0023】

方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片はまた、ヒトPD-L2のヒトPD-1への結合をブロックする。

30

【0024】

方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片は、(a)配列番号1、2および3の軽鎖CDRならびに(b)配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む。方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体は、(a)配列番号1、2および3の軽鎖CDRならびに(b)配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む31C6バリエーションである。

【0025】

方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0026】

方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含む。例えば、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブである。方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブバリエーションである。方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。方法の様々な実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブまたはアベルマブである。

【0027】

方法の様々な実施形態において、抗PD-1抗体は、200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される。方法の様々な実施形態において、

50

抗 P D - 1 抗体は、400mg で1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される。

【0028】

方法の様々な実施形態において、抗 P D - 1 抗体は重鎖および軽鎖を含むヒト化抗 P D - 1 抗体であって、ここで重鎖は配列番号6、7および8の重鎖 C D Rを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号1、2および3の軽鎖 C D Rを含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗 T I G I T 抗体は重鎖および軽鎖を含むヒト化抗 T I G I T 抗体であって、ここで重鎖は配列番号29、30および31の重鎖 C D Rを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖 C D Rを含む軽鎖可変領域を含む。

【0029】

方法の様々な実施形態において、抗 P D - 1 抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗 T I G I T 抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む。

【0030】

方法の様々な実施形態において、抗 P D - 1 抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含み；ならびに抗 T I G I T 抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む軽鎖可変領域を含む。

【0031】

方法の様々な実施形態において、抗 P D - 1 抗体は200mg で1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗 T I G I T 抗体は200mg で1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される。

【0032】

方法の様々な実施形態において、抗 P D - 1 抗体は400mg で1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗 T I G I T 抗体は200mg で3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される。

【0033】

方法の様々な実施形態において、抗 P D - 1 抗体は200mg で1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗 T I G I T 抗体は700mg で1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される。

【0034】

方法の様々な実施形態において、抗 P D - 1 抗体は400mg で1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗 T I G I T 抗体は700mg で3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される。

【0035】

方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、2.1mg から700mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。例えば、200mg の抗 P D - 1 抗体は、200mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。

【0036】

方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、実施例に記載される量の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、7mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、21mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、70mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、210mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、200mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。方法の様々な実施形態において、200mg の抗 P D - 1 抗体は、700mg の抗 T I G I T 抗体と合剤化される。

10

20

30

40

50

【0037】

方法の様々な実施形態において、がんは、実施例に記載されるパートAまたはパートB中に開示されるがんから選択される。方法の様々な実施形態において、がんは、NSCLC、結腸直腸がん、子宮頸がん、胃がん、乳がん、卵巣癌、上皮癌、輸卵管癌または原発性腹膜癌よりなる群からの少なくとも1つである。例えば、がんは、NSCLCである。様々な実施形態において、対象または患者は、がんを持ち、少なくとも1つの乳がん遺伝子（例えば、BRCA）を発現する。様々な実施形態において、がんまたは対象からの試料には、あるレベルの少なくとも1つの乳がん遺伝子（BRCA）があること、または少なくとも1つの乳がん遺伝子（BRCA）を発現することが見出される。様々な実施形態において、少なくとも1つのBRCA遺伝子は、BRCA1またはBRCA2である。ある実施形態において、がんは、BRCA陰性である。例えば、がん（例えば、乳がんおよび卵巣がん）は、BRCA陰性がんである。ある実施形態において、がんは、BRCA陽性である。

10

【0038】

様々な実施形態において、方法は、(i)カルボプラチンおよびペメトレキセド（5-置換ピロロ[2,3-d]ピリミジン）または(ii)カルボプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせを投与することをさらに含む。

【0039】

方法の様々な実施形態において、個体は、先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療で処置されていない、または先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療を受けた際に進行性であると確認されている。

20

【0040】

本発明のある態様は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、抗TIGIT 31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。様々な実施形態において、医薬組成物は、約2.1mgから約700mgの31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。様々な実施形態において、31C6抗体は、2.1mgから700mgの抗TIGIT抗体31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。

【0041】

様々な実施形態において、医薬組成物は、2.1mgの抗TIGIT抗体を含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、7mgの抗TIGIT 31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、21mgの抗TIGIT 31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、70mgの抗TIGIT 31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、200mgの抗TIGIT 31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。方法の様々な実施形態において、医薬組成物は、210mgの抗TIGIT 31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。方法の様々な実施形態において、医薬組成物は、700mgの抗TIGIT 31C6抗体または抗原結合性断片または31C6バリエントを含む。

30

40

【0042】

本発明のある態様は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、200mgの31C6抗体または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【0043】

方法の様々な実施形態において、31C6抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含む。様々な実施形態において、31C6抗体は重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態において、31C6抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領

50

域を含み、軽鎖は配列番号 24 を含む軽鎖可変領域を含む。

【0044】

様々な実施形態において、31C6 抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 23 を含む。様々な実施形態において、31C6 抗体は重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は配列番号 22 を含む。様々な実施形態において、抗 TIGIT 抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 23 を含む、軽鎖は配列番号 22 を含む。

【0045】

様々な実施形態において、31C6 抗体は、31C6 バリエントである。

【0046】

様々な実施形態において、31C6 バリエントは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 25 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含む重鎖可変領域を含む。様々な実施形態において、31C6 バリエントは重鎖および軽鎖を含み、ここで軽鎖は配列番号 24 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含む軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態において、31C6 バリエントは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 25 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 24 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含む軽鎖可変領域を含む。

【0047】

様々な実施形態において、31C6 バリエントは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 23 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含む。様々な実施形態において、31C6 バリエントは重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は配列番号 22 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含む。様々な実施形態において、31C6 バリエントは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 23 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含み、軽鎖は配列番号 22 に対して 80%、85%、90%、95% または 99% の配列同一性を含む。

【0048】

様々な実施形態において、抗 TIGIT 抗体は、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエントと共投与されるように製剤化される。

【0049】

様々な実施形態において、抗 TIGIT 抗体は、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエントと合剤化される。

【0050】

様々な実施形態において、ペンブロリズマブまたはそのペンブロリズマブバリエントは、(a) 配列番号 1、2 および 3 の軽鎖 CDR ならびに (b) 配列番号 6、7 および 8 の重鎖 CDR を含む。様々な実施形態において、抗 PD-1 抗体は、(a) 配列番号 1、2 および 3 の軽鎖 CDR ならびに (b) 配列番号 6、7 および 8 の重鎖 CDR を含む 31C6 バリエントである。

【0051】

様々な実施形態において、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエントは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 9 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 4 を含む軽鎖可変領域を含む。

【0052】

様々な実施形態において、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエントは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 10 を含む、軽鎖は配列番号 5 を含む。例えば、抗 PD-1 抗体は、ペンブロリズマブである。様々な実施形態において、抗 PD-1 抗体は、ニボルマブである。

【0053】

様々な実施形態において、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエントは、静脈

10

20

30

40

50

内注入のために製剤化される。

【0054】

様々な実施形態において、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号1、2および3の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含み；ならびに31C6抗体は重鎖および軽鎖を含むヒト化抗TIGIT抗体であって、ここで重鎖は配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含む。

【0055】

様々な実施形態において、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含み；ならびに31C6抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖が配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0056】

様々な実施形態において、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含み；ならびに抗TIGIT抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む軽鎖可変領域を含む。本発明のある態様は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、2.1から700mgの31C6抗体または31C6バリエーション、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。

20

【0057】

本発明のある態様は、400mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、2.1から700mgの31C6抗体または31C6バリエーション、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【0058】

様々な実施形態において、医薬組成物は、2.1mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、7mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、21mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、70mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、200mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、210mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む。様々な実施形態において、医薬組成物は、700mgの31C6抗体または31C6バリエーションを含む。

30

【0059】

医薬組成物の様々な実施形態において、31C6抗体または31C6バリエーションは重鎖および軽鎖を含む、ここで軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含み、重鎖は配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む。

【0060】

医薬組成物の様々な実施形態において、31C6抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0061】

医薬組成物の様々な実施形態において、31C6抗体は重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む軽鎖可変領域を含む。

【0062】

本発明のある態様は、本明細書中に記載される医薬組成物のいずれかを含む、がんを処置するためのキットを提供する。様々な実施形態において、組成物は、使用のための説明書をさらに含む。

50

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図1】単剤治療アームおよび組み合わせ治療アームの両方からの31C6 抗TIGIT抗体の薬物動態学的データをプールして生成したプロット。算術平均濃度は、公称サンプリング時間を用いてプロットした。

【図2A】各々、RECIST v1.1に従った試験責任医師の評価に基づく標的病変のベースラインからの最良パーセンテージ変化を使用した対象のウォーターフォールプロットを示す（ベースライン時に測定可能な疾患を有し、 ≥ 1 の判定可能なベースライン後イメージング評価を有する患者において判定（31C6単剤治療について $n=25$ 、31C6のペンブロリズマブとの組み合わせ治療について $n=41$ ））。各バーは、個体対象を表す。組み合わせ治療についてのデータは、元々組み合わせに割り付けられた32名の患者と、単剤治療からクロスオーバーした9名の患者とを包含する。31C6単剤治療の場合、25%が何らかの減少を示し、4%が $\geq -30\%$ の減少を示した。31C6およびペンブロリズマブの組み合わせ治療の場合、32%が何らかの減少を示し、24%が $\geq -30\%$ の減少を示した。

10

【図2B】各々、RECIST v1.1に従った試験責任医師の評価に基づく標的病変のベースラインからの最良パーセンテージ変化を使用した対象のウォーターフォールプロットを示す（ベースライン時に測定可能な疾患を有し、 ≥ 1 の判定可能なベースライン後イメージング評価を有する患者において判定（31C6単剤治療について $n=25$ 、31C6のペンブロリズマブとの組み合わせ治療について $n=41$ ））。各バーは、個体対象を表す。組み合わせ治療についてのデータは、元々組み合わせに割り付けられた32名の患者と、単剤治療からクロスオーバーした9名の患者とを包含する。31C6単剤治療の場合、25%が何らかの減少を示し、4%が $\geq -30\%$ の減少を示した。31C6およびペンブロリズマブの組み合わせ治療の場合、32%が何らかの減少を示し、24%が $\geq -30\%$ の減少を示した。

20

【図3A】各々、処置持続期間およびRECIST v1.1に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、対象のプロットを示す。線の長さは、試験処置の最終投薬までの時間を表す。最良効果およびその後のPDまたは死亡までの時間のうち、いずれか早く発生したものが、各患者について示される。 ≥ 1 のベースライン後イメージング評価があった患者のみが包含される。＊は、単剤治療から組み合わせ治療にクロスオーバーした患者を表す。組み合わせ治療は、元々組み合わせに割り付けられた32名の患者と、31C6単剤治療からクロスオーバーした9名の患者とを包含する。

30

【図3B】各々、処置持続期間およびRECIST v1.1に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、対象のプロットを示す。線の長さは、試験処置の最終投薬までの時間を表す。最良効果およびその後のPDまたは死亡までの時間のうち、いずれか早く発生したものが、各患者について示される。 ≥ 1 のベースライン後イメージング評価があった患者のみが包含される。＊は、単剤治療から組み合わせ治療にクロスオーバーした患者を表す。組み合わせ治療は、元々組み合わせに割り付けられた32名の患者と、31C6単剤治療からクロスオーバーした9名の患者とを包含する。

【図4】処置持続期間およびRECIST v1.1に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、PD-1ナイーブNSCLC患者のプロットを示す。

40

【図5A】処置持続期間およびRECIST v1.1に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、PD-1不応性NSCLC患者のプロットを示す。患者は、実施例2に記載される、200mgの31C6抗体単剤治療（図5A）または200mgの31C6抗体および200mgのペンブロリズマブの組み合わせ治療（図5B）のいずれかを投与された。

【図5B】処置持続期間およびRECIST v1.1に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、PD-1不応性NSCLC患者のプロットを示す。患者は、実施例2に記載される、200mgの31C6抗体単剤治療（図5A）または200mgの31C6抗体および200mgのペンブロリズマブの組み合わせ治療（図5B）のいずれかを投与

50

された。

【図 6】処置持続期間および RECIST v 1. 1 に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、不応性卵巣患者のプロットを示す。データは、実施例 1 のパート A (31C6 単剤治療) およびパート B (31C6 のペンブロリズマブとの組み合わせ治療) に記載される処置についての結果をまとめている。

【図 7】処置持続期間および RECIST v 1. 1 に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、PD-1 ナイーブ乳がん患者のプロットを示す。患者は、実施例 2 に記載される、200mg の 31C6 とペンブロリズマブ (200mg) との組み合わせ治療で処置された。

【図 8】処置持続期間および RECIST v 1. 1 に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、PD-1 ナイーブ CRC 乳がん患者のプロットを示す。患者は、実施例 2 に記載される、200mg の 31C6 とペンブロリズマブ (200mg) との組み合わせ治療で処置された。

【図 9 A】処置持続期間および RECIST v 1. 1 に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、子宮頸部患者のプロットを示す。患者は、実施例 2 に記載される、200mg (図 9 A) または 700mg (図 9 B) の 31C6 抗体と 200mg のペンブロリズマブとの組み合わせ治療のいずれかを投与された。

【図 9 B】処置持続期間および RECIST v 1. 1 に従った試験責任医師の評価に基づく応答を示す、子宮頸部患者のプロットを示す。患者は、実施例 2 に記載される、200mg (図 9 A) または 700mg (図 9 B) の 31C6 抗体と 200mg のペンブロリズマブとの組み合わせ治療のいずれかを投与された。

【発明を実施するための形態】

【0064】

略語 本発明の詳細な説明および例の全体を通じて、次の略語が用いられる：

ADA	抗薬物抗体
AE	有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	好中球絶対数
apTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASaT	処置された全対象
ASCO	米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology)
AST	アスパルテートアミノトランスフェラーゼ
AUC	曲線下面積
BCG	カルメット・ゲラン桿菌
β -hCG	β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン
BOR	最良総合効果
BID	1日2回の投薬
CBR	臨床的有用率
CDR	相補性決定領域
CHO	チャイニーズハムスター 卵巣
Cmax	最大濃度
Cmin	最小濃度
CNS	中枢神経系
CR	完全奏功
CRF	症例報告書
CSF	コロニー刺激因子
CSR	臨床試験報告書
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象に関する共通用語基準

CTLA-4	細胞傷害性Tリンパ球関連抗原 4	
D	次に低い用量までデ・エスカレーション	
DCR	病勢コントロール率	
DFS	無病生存期間	
DILI	薬物性肝障害	
DLT	用量制限毒性	
DNA	デオキシリボ核酸	
DOR	奏功持続期間	
DSDR	持続的病勢安定率	
DU	許容できない毒性用量	10
ECG	心電図	
ECI	注目すべき有害事象（複数可）	
ECOG	米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）	
eCRF	電子症例報告書	
EMA	欧州医薬品庁	
FAS	最大解析セット	
ELISA	酵素結合免疫アッセイ	
FBR	将来の生物医学研究（Future biomedical research）	20
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋	
FR	フレームワーク領域	
FSH	卵胞刺激ホルモン	
G3	CTCAE（有害事象グレーディングスケール）グレード3	
GCP	臨床試験実施基準（Good Clinical Practice）	
GFR	糸球体濾過量	
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	
HBsAg	B型肝炎表面抗原	
HCV	C型肝炎ウイルス	
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	30
HRT	ホルモン補充療法	
IB	試験薬概要書	
ICF	同意説明文書	
ICH	ハーモナイゼーション国際会議	
iCPD	iRECISTで確認された病勢進行	
IEC	独立倫理委員会	
Ig	免疫グロブリン	
IgG	免疫グロブリンG	
IHC	免疫組織化学または免疫組織化学的	
IL	インターロイキン	40
IM	筋肉内	
INR	国際標準比	
IO	免疫腫瘍剤	
irAE	免疫関連有害事象	
IRB	施設内審査委員会	
iRECIST	免疫学的治療法評価のための改変RECIST 1.1	
irRC	免疫関連効果判定基準	
iSD	iRECIST病勢安定	
iUPD	iRECISTで確認されていない病勢進行	
IV	静脈内	50

IVRS	双方向音声応答システム	
IWRS	統合ウェブ応答システム	
LDH	乳酸デヒドロゲナーゼ	
LFT	肝機能検査	
mAb	モノクローナル抗体	
MASCC	多国籍がんサポーターティブ・ケア協会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)	
MRI	磁気共鳴イメージング	
mRNA	メッセンジャーリボ核酸	
MSD	メルク・シャープ・アンド・ドーム社 (Merck Sharp & Dohme Corp.)、メルク・アンド・カンパニー社 (Merck & Co., Inc.) の子会社	10
MSI	マイクロサテライト不安定性	
MTD	最大耐量	
mTPI	改変毒性発現確率区間	
NCBI	米国国立バイオテクノロジー情報センター	
NCI	米国国立がん研究所	
NK	ナチュラルキラー	
NOAEL	無毒性量	
NSAID	非ステロイド性抗炎症剤	20
NSCLC	非小細胞肺癌	
ORR	客観的奏効率	
OS	全生存期間	
OTC	市販薬	
PBMC	末梢血単核細胞	
PD	病勢進行	
PD-1	プログラム死 1	
PD-L1	プログラム細胞死 1 リガンド 1	
PD-L2	プログラム細胞死 1 リガンド 2	
PFS	無増悪生存期間	30
PK	薬物動態 (複数可)	
PNA	肺炎	
PP	プロトコール適合	
PR	部分奏功	
PT	プロトロンビン時間	
PTT	部分トロンボプラスチン時間	
Q2W	2 週に 1 回の投薬	
Q3W	3 週に 1 回の投薬	
QD	1 日に 1 回の投薬	
RECIST	固形がんにおける効果判定基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)	40
RECIST 1.1	固形がんにおける効果判定基準 バージョン 1.1	
RNA	リボ核酸	
RP2D	フェーズ 2 推奨用量	
SAE	重篤有害事象	
SAP	統計解析計画書	
SD	病勢安定	
SGOT	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ	
SGPT	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ	
SNP	一塩基多型	50

S o A	活動スケジュール
s S A P	補足的統計解析計画書
T C R	T細胞受容体
T I G I T	I g および I T I M ドメインを有する T 細胞免疫受容体
T N B C	トリプルネガティブ乳がん
T N F	腫瘍壊死因子
T S H	甲状腺刺激ホルモン
U L N	正常上限値
V H	免疫グロブリン重鎖可変領域
V K	免疫グロブリンカッパ軽鎖可変領域
W O C B P	妊娠の可能性がある女性

10

I. 定義

本発明がより容易に理解され得るように、ある種の技術用語および科学用語が下に具体的に定義される。本書類中のどこかで具体的に定義されないかぎり、本明細書中で用いられる全ての他の技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により通例的に理解される意味を持つ。

【0065】

添付の特許請求の範囲を包含する本明細書中で用いられるとき、言葉の単数形、例えば「a」、「an」および「the」などは、その内容が明らかに他を指示しないかぎり、それらの対応する複数形の言及を包含する。

20

【0066】

本明細書中で用いられるとき、「31C6バリエーション」は、軽鎖CDRの外側の位置に3個、2個または1個の保存的アミノ酸置換を持つことおよび重鎖CDRの外側に6個、5個、4個、3個、2個または1個の保存的アミノ酸置換を持つことを除いて31C6（下記およびWO2016/028656中に記載されており、この文献は参照によりその全体が組み込まれる）中のものと実質的に同一である重鎖配列および軽鎖配列を含むモノクローナル抗体を意味し、例として、その変異位置はFR領域または定常領域の中にあり、重鎖C末端のリジン残基欠失があってもよい。言い換えれば、31C6および31C6バリエーションは同一のCDR配列を含むが、それらの完全長軽鎖配列および重鎖配列においてそれぞれ3個または6個を超えない他の位置に保存的アミノ酸置換を持つため、互いに異なる。31C6バリエーションは、次の性質：ヒトTIGITへの結合アフィニティおよびヒトTIGITのヒトCD155およびヒトCD112への結合をブロックする能力に関して31C6と実質的に同じである。

30

【0067】

「投与」とは、それが動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、器官または生物学的液体に適用されるとき、その動物、ヒト、対象、細胞、組織、器官または生物学的液体への外来性の医薬、治療薬、診断剤または組成物の接触をいう。細胞の処置は、細胞への試薬の接触、同様に、液体が細胞と接触している場合にその液体への試薬の接触を包含する。用語「対象」は、任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（例としてラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）および最も好ましくはヒトを包含する。

40

【0068】

本明細書中で用いられるとき、用語「抗体」とは、所望の生物学的または結合活性を呈する任意の形態の抗体をいう。それゆえに、これは最も広い意味で用いられ、具体的には、限定されるものではないが、モノクローナル抗体（完全長のモノクローナル抗体を包含する）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例として二重特異性抗体）、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、キメラ抗体およびラクダ化シングルドメイン抗体に及ぶ。「親抗体」は、意図される使用のための抗体の改変に先立って、例えばヒト治療薬としての使用のための抗体のヒト化などに先立って、免疫系の抗原への曝露により得られる抗体である。

【0069】

一般的に、基本的な抗体構造単位はテトラマーを含む。各テトラマーは2つの同一のポリ

50

ペプチド鎖ペアを包含し、各ペアは1つの「軽」鎖（約25 kDa）および1つの「重」鎖（約50～70 kDa）を持つ。各鎖のアミノ末端部分は、主として抗原認識に関与する約100から110アミノ酸残基以上の可変領域を包含する。重鎖のカルボキシ末端部分は、主としてエフェクター機能に関与する定常領域を定義し得る。典型的に、ヒト軽鎖は、カップ軽鎖およびラムダ軽鎖に分類される。さらに、ヒト重鎖は典型的にミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンに分類され、それぞれ抗体のアイソタイプをIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEと定義する。軽鎖および重鎖内で、可変領域および定常領域は約12アミノ酸残基以上の「J」領域により連結されており、重鎖はさらに約10アミノ酸残基の「D」領域も包含する。全般的に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989)) を参照されたい。

10

【0070】

各軽鎖／重鎖ペアの可変領域は、抗体結合部位を形成する。それゆえに、一般的に、インタクトな抗体は2つの結合部位を持つ。二機能性抗体または二重特異性抗体におけるものを除いて、2つの結合部位は、一般的に同じである。

【0071】

典型的に、重鎖および軽鎖両方の可変ドメインは、比較的保存されたフレームワーク領域（FR）内に位置する相補性決定領域（CDR）とも呼ばれる3つの高頻度可変領域を含む。CDRは通常フレームワーク領域と並んでおり、特異的なエピトープへの結合を可能にする。一般的に、N末端からC末端までに、軽鎖および重鎖両方の可変ドメインは、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、一般に、Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917またはChothia, et al., (1989) Nature 342:878-883の定義に従う。

20

【0072】

本明細書中で用いられるとき、特に指示がないかぎり、「抗体断片」または「抗原結合性断片」とは、抗体の抗原結合性断片、すなわち完全長抗体によって結合される抗原に特異的に結合する能力を保持した抗体断片をいい、例として1または複数のCDR領域を保持した断片をいう。抗原結合性断片の例としては、限定されるものではないが、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFv断片；ダイアボディ；リニア抗体；一本鎖抗体分子、例としてsc-Fv；抗体断片から形成されるナノボディおよび多重特異性抗体が挙げられる。

30

【0073】

特定の標的タンパク質「に特異的に結合する」抗体は、他のタンパク質と比較してその標的への優先的な結合を呈する抗体であるが、この特異性は絶対的な結合特異性を必要としない。抗体は、その結合が試料中の標的タンパク質の存在を、例として望まれない結果、例えば偽陽性などを生じることなく決定するならば、その意図された標的に「特異的」であると考えられる。本発明において有用な抗体またはその結合性断片は、非標的タンパク質とのアフィニティーよりも少なくとも2倍強い、好ましくは少なくとも10倍強い、より好ましくは少なくとも20倍強い、および最も好ましくは少なくとも100倍強いアフィニティーを有して、標的タンパク質に結合する。本明細書中で用いられるとき、所与のアミノ酸配列、例として成熟ヒトPD-1またはヒトPD-L1分子のアミノ酸配列を含むポリペプチドに結合するがその配列を欠いたタンパク質に結合しない場合、抗体は、その配列を含むポリペプチドに特異的に結合するといわれる。

40

50

【0074】

本明細書中で用いられる「カルボプラチン」とは、幅広い抗悪性腫瘍性スペクトルを有する第二世代の白金化合物をいう。米国特許第10,421,770号、第8,377,888号および第6,770,653号を参照されたい。カルボプラチンは、2つのアンモニア基およびシクロブタン-ジカルボキシル残基が配位した白金原子を含有する。この剤は、細胞内で活性化されて、求核性基、例えばDNA中のGCリッチ部位などに結合する反応性の白金錯体を形成することで、鎖内および鎖間のDNA架橋、同様にDNA-タンパク質架橋を誘発する。これらのカルボプラチン誘発性のDNAおよびタンパク質への影響は、アポトーシスおよび細胞増殖阻害をもたらす。この剤は、その親化合物であるシスプラチンと同様の殺腫瘍活性を有するが、より安定でより毒性が低い。カルボプラチンアナログもまた、がんの処置のために投与され得る。米国特許公報第6548541B1号を参照されたい。

10

【0075】

「キメラ抗体」とは、重鎖および／または軽鎖のある部分は特定の種（例としてヒト）に由来する抗体または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同であるが、鎖（複数可）の残部は別の種（例としてマウス）に由来する抗体または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同である抗体をいい、同様に、それらが所望の生物学的活性を呈するかぎり、かかる抗体の断片をいう。

【0076】

本明細書中で剤、例えばPD-1アンタゴニストまたはTIGITアンタゴニストなどに対して用いられる「共投与」は、治療活性が重なるように剤を投与することを意味し、必ずしも剤を対象に同時投与することを意味するものではない。剤は、投与前に物理的に組み合わせても組み合わせなくともよい。ある実施形態において、剤は、同時にまたはほぼ同時に対象に投与される。例えば、別々のバイアル中に含有される抗PD-1抗体および抗TIGIT抗体製剤は、溶液であるとき、同じ静脈内注入バッグまたは注射デバイス中に入れて混合され得て、同時に患者に投与され得る。

20

【0077】

本明細書中で用いられる「合剤化される（co-formulated）」または「合剤（coformulation）」または「合剤化される（coformulated）」とは、個別に製剤化および保管され、次いで投与前に混合されるまたは別々に投与されるよりもむしろ、一緒に製剤化されて組み合わせ製品として単一のバイアルまたは容器（例えば注射デバイス）中に保管される、少なくとも2つの異なる抗体またはその抗原結合性断片をいう。1つの実施形態において、合剤は、2つの異なる抗体またはその抗原結合性断片を含有する。

30

【0078】

薬物動態学上の「定常状態」は、複数回の投薬による薬物濃度の何らかの蓄積が最大化しており、全身性薬物曝露がその後の各用量の投与後に一定と考えられる期間であり；ペンブロリズマブの特定の場合、定常状態は投与の約16週後以降に達成される。

【0079】

AUCss、Cavg,ssおよびCmin,ssは、薬物（例としてペンブロリズマブ）投与後のヒトにおけるその薬物への全身性曝露の薬物動態学的測定値であり、典型的には薬効のドライバーと考えられている。AUCssおよびCavg,ssは、投与間隔にわたる平均的な曝露量を表すものであるが、単位の点で異なる。「Cmin,ss」は、投与間隔の終了時、次の用量が投与される直前に観察される最小または最低（トラフ）薬物濃度を表す。

40

【0080】

「Cmax,ss」は、その投与直後に観察される最大または最高（ピーク）薬物濃度である。静脈内注入として投与されるペンブロリズマブの特定の場合において、注入終了後すぐにピーク濃度になる。Cmax,ssは、典型的には安全性のドライバーと考えられ

50

る計量値 (metric) である。

【0081】

「ヒト抗体」とは、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体をいう。ヒト抗体は、マウス、マウス細胞またはマウス細胞に由来するハイブリドーマ中で産生された場合はマウスの糖鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」または「ラット抗体」とは、それぞれマウスまたはラットの免疫グロブリン配列のみを含む抗体をいう。

【0082】

「ヒト化抗体」とは、非ヒト（例としてマウス）抗体からの配列、同様にヒト抗体からの配列を含有する形態の抗体をいう。かかる抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有する。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで非ヒト免疫グロブリンのそれに相当する高頻度可変ループの全てまたは実質的に全て、およびFR領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン配列のそれである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域 (Fc)、典型的にヒト免疫グロブリンの少なくとも一部を含んでもよい。接頭辞「hum」、「hu」または「h」は、ヒト化抗体を親の齧歯類抗体から区別することが必要なときに抗体クローン名称に付加される。齧歯類抗体のヒト化形態は、一般に、親の齧歯類抗体と同じCDR配列を含むが、アフィニティーを向上させるため、ヒト化抗体の安定性を向上させるため、または他の理由のためにある種のアミノ酸置換が包含され得る。

【0083】

治療レジメン、例えば本明細書中に記載される組み合わせ治療などで処置されたがん患者に言及するときの「抗腫瘍応答」は、少なくとも1つの肯定的な治療効果、例えばがん細胞数の低減、腫瘍サイズの低減、末梢器官へのがん細胞の浸潤速度の低減、腫瘍転移もしくは腫瘍増殖速度の低減、または無増悪生存などを意味する。がんにおける肯定的な治療効果は、様々な方法で測定することができる (W. A. Weber, J. Null. Med. 50:1S-10S (2009); 上のEisenhauer et al. を参照されたい)。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される組み合わせ治療への抗腫瘍応答は、RECIST 1.1基準、二次元irRCまたは一次元irRCを用いて評価される。いくつかの実施形態において、抗腫瘍応答は、SD、PR、CR、PFSまたはDFSのいずれかである。

【0084】

「二次元irRC」とは、Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412-7420中に記載されている一連の基準をいう。これらの基準は、標的病変の二次元腫瘍測定値を利用しており、各病変の最長直径と最長垂直直径を乗算すること (cm²) によって得られる。

【0085】

「生物療法剤」は、腫瘍維持および／もしくは増殖を支持するまたは抗腫瘍免疫応答を抑制する任意の生物学的経路におけるリガンド／受容体シグナル伝達をブロックする生物学的分子、例えば抗体または融合タンパク質などを意味する。生物療法剤の分類としては、限定されるものではないが、VEGF、EGFR、Her2/neu、他の増殖因子受容体、CD20、CD40、CD-40L、CTLA-4、OX-40、4-1BBおよびICOSに対する抗体が挙げられる。

【0086】

「CBR」または「臨床的有用率」は、CR+PR+持続的SDを意味する。

【0087】

本明細書中で用いられる「CDR (単数形)」または「CDR (複数形)」は、特に指示がないかぎり、Kabattナンバリングシステムを用いて定義される、免疫グロブリン可変領域中の相補性決定領域 (複数可) を意味する。

10

20

30

40

50

【0088】

「化学療法剤」は、がんの処置において有用な化学物質である。化学療法剤の分類としては、限定されるものではないが、アルキル化剤、代謝拮抗剤、キナーゼ阻害剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性／抗腫瘍性抗生物質、トポイソメラーゼ（*topoisomerase*）阻害剤、光増感剤、抗エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体モジュレーター（*SERM*）、抗プロゲステロン剤、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（*ERD*）、エストロゲン受容体アンタゴニスト、黄体形成ホルモン（*leutinizing hormone*）放出ホルモンアゴニスト、抗アンドロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、*EGFR*阻害剤、*VEGF*阻害剤、異常な細胞増殖または腫瘍増殖にかかわる遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドが挙げられる。本発明の処置方法において有用な化学療法剤としては、細胞増殖抑制剤および／または細胞傷害剤が挙げられる。

10

【0089】

「*Chothia*」は、*Al-Lazikani et al.*, *JMB* 273:927-948 (1997) 中に記載される抗体ナンバリングシステムを意味する。

【0090】

「を含むこと（*comprising*）」またはバリエーション、例えば「を含む（*comprise*）」、「を含む（*comprises*）」または「を含む（*comprised of*）」などは、明示的な言語または必然的な暗示のために文脈が他を必要としないかぎり、本明細書および特許請求の範囲の全体を通じて包含的な意味で、すなわち、述べられた特徴の存在を特定するが本発明の実施形態のいずれかの作用または有用性を実質的に高め得るさらなる特徴の存在または追加を排除せずに用いられる。

20

【0091】

「保存的変換バリエーション」または「保存的置換」とは、タンパク質の生物学的活性または他の所望の性質、例えば抗原アフィニティーおよび／または特異性などを変えることなくしばしば変化させることができるような、タンパク質中のアミノ酸の、類似した特性（例として電荷、側鎖サイズ、疎水性／親水性、骨格構造および剛性など）を持つ他のアミノ酸との置換をいう。当業者は、一般的に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換は生物学的活性を実質的に変えないことを認識する（例として *Watson et al.* (1987) *Molecular Biology of the Gene*, *The Benjamin/Cummings Pub. Co.*, p. 224 (4th Ed.) を参照されたい）。加えて、構造的または機能的に類似したアミノ酸の置換は、生物学的活性を破壊する可能性が低い。例示的な保存的置換は、下の表 1 中に示される。

30

【0092】

表 1. 例示的な保存的アミノ酸置換

40

50

【表 1】

元の残基	保存的置換
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

10

20

30

【0093】

「から本質的になる (consists essentially of)」およびバリエーション、例えば「から本質的になる (consist essentially of)」または「から本質的になること (consisting essentially of)」などは、本明細書および特許請求の範囲の全体を通じて用いられるとき、任意の列挙された要素または要素の群を含めること、および列挙された要素と類似したまたは異なる、特定の薬剤投与レジメン (dosage regimen)、方法または組成物の基本的なまたは新規の性質を実質的に変化させない他の要素を含めてもよいことを指し示す。限定されない例として、列挙されたアミノ酸配列から本質的になるPD-1アンタゴニストは、結合性化合物の性質に実質的に影響しない1または複数のアミノ酸をも包含し得て、これは1または複数のアミノ酸残基の置換を包含する。

40

【0094】

「DCR」または「病勢コントロール率」は、CR+PR+SDを意味する。

【0095】

「診断用の抗PD-Lモノクローナル抗体」は、ある種の哺乳動物細胞の表面上に発現す

50

る成熟形態の指定されたPD-L (PD-L1またはPD-L2) に特異的に結合するmAbを意味する。成熟PD-Lは、リーダーペプチドとも呼ばれる前分泌リーダー配列を欠いている。用語「PD-L」および「成熟PD-L」は本明細書中で交換可能に用いられ、特に指示がないかぎり、または文脈から容易に明らかでないかぎり、同じ分子を意味すると理解されるものである。

【0096】

本明細書中で用いられるとき、診断用の抗ヒトPD-L1 mAbまたは抗hPD-L1 mAbとは、成熟ヒトPD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体をいう。成熟ヒトPD-L1分子は、次の配列のアミノ酸19～290よりなる：

MRIFAVFI FMTYWHLLNAFTVTVPKDL YVVEYGSNMTIEC
KFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEEDLKVQHSS
YRQRARLLKDL SLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGG
ADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVD PVTSEHELT CQAEGY
PKAEVIWTS SDHQVLSGKT TTTNSKREEKLFNVTSTLRIN
TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELV IPELPLAHPPNERTH
LVILGAILLLCLGVALTFIFR L RKGGRMMDVKKCGIQDTNS
KKQSDTHLEET (配列番号32)。

10

【0097】

ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織切片におけるPD-L1発現の免疫組織化学 (IHC) 検出のための診断用mAbとして有用な診断用の抗ヒトPD-L1 mAbの具体例は、20C3抗体および22C3抗体であり、これらはWO2014/100079中に記載されている。下の表2に抗体22C3の特性を提供する。FFPE組織切片におけるPD-L1発現のIHC検出に有用であると報告されている別の抗ヒトPD-L1 mAb (Chen, B. J. et al., Clin Cancer Res 19:3462-3473 (2013)) は、Sino Biological, Inc. から公的に入手可能なウサギ抗ヒトPD-L1 mAbである (中華人民共和国、北京；カタログ番号10084-R015)。

20

【0098】

表2. モノクローナル抗体MEB037. 22C3 (22C3) の特性

30

40

50

【表 2】

抗体の特徴	アミノ酸配列	配列番号
軽鎖		
CDRL1	KSSQSLHTSTRKNYLA	13
CDRL2	WASTRES	14
CDRL3	KQSYDVVT	15
成熟可変領域	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLHTSTRKN YLAWEYQ QKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL TISSVQAE DLAVYYCKQSYDVVTFGAGTKLELK	16
重鎖		
CDRH1 Kabat Def'n	SYWIIH	17
CDRH1 Chothia Def'n	GYTFTSYWIIH	18
CDRH2	YINPSSGYHEYNQKFID	19
CDRH3	SGWLIHGDYYFDF	20
成熟可変領域	XVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWI HWIKQRPG QGLEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAY MHLTSL TSEDSAVYYCARS GWLIHGDYYFDFWGQGTTTLTV SS, ここでX = QまたはpE (ピログルタミン酸)	21

10

20

30

40

50

	DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT	
抗体の特徴	アミノ酸配列	配列番号
	LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLGK	
ニボルマブ軽鎖		
軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	11
ニボルマブ重鎖		
重鎖	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNK NTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVTVSSA STKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLGLGK	12

10

20

30

40

50

【0099】

本明細書中で用いられる「PD-L1」または「PD-L2」の発現は、細胞表面上の指定されたPD-Lタンパク質または細胞もしくは組織内での指定されたPD-L mRNAの何かしら検出可能なレベルの発現を意味する。PD-Lタンパク質の発現は、診断用PD-L抗体を使用して、腫瘍組織切片のIHCアッセイにおいて、またはフローサイトメトリーにより検出され得る。

【0100】

あるいは、5個の腫瘍細胞によるPD-Lタンパク質の発現は、PETイメージングにより、所望のPD-L標的に、例としてPD-L1またはPD-L2に特異的に結合する結

合剤（例として抗体断片、アフィボディなど）を用いて検出され得る。PD-L mRNAの発現を検出して測定するための技術としては、RT-PCR、リアルタイム定量的RT-PCR、RNAseqおよびNanostringプラットフォームが挙げられる（J. Clin. Invest. 2017; 127(8): 2930-2940）。

【0101】

腫瘍組織切片のIHCアッセイにおいてPD-L1タンパク質発現を定量するためのいくつかのアプローチが記載されている。例としてThompson, R. H., et al., PNAS 101(49): 17174-17179 (2004); Thompson, R. H. et al., Cancer Res. 66: 3381-3385 (2006); Gadlot, J., et al., Cancer 117: 2192-2201 (2011); Taube, J. M. et al., Sci Transl Med 4, 127ra37 (2012); およびToplian, S. L. et al., New Eng. J. Med. 366(26): 2443-2454 (2012)を参照されたい。病理医により用いられる15のヘマトキシリン・エオシン染色を記載しているUS20170285037を参照されたい。

10

【0102】

1つのアプローチは、PD-L1発現が陽性または陰性であるというシンプルな二値エンドポイントを使用するものであり、陽性の結果は、細胞表面膜染色の組織学的なエビデンスを呈する腫瘍細胞のパーセンテージの点で定義される。腫瘍組織切片は、PD-L1発現が全腫瘍細胞のうち少なくとも1%である場合にPD-L1発現陽性としてカウントされる。

20

【0103】

別のアプローチにおいて、腫瘍組織切片中のPD-L1発現は、腫瘍細胞中で、同様に主にリンパ球を含む浸潤性免疫細胞中で定量される。膜染色を呈する腫瘍細胞および浸潤性免疫細胞のパーセンテージは、<5%、5から9%、次いで10%ずつ増やして最大100%として別々に定量される。免疫浸潤物におけるPD-L1発現は、補正炎症スコア(AIS)と呼ばれる半定量的測定値として報告され、これは、膜染色細胞のパーセントに浸潤物の強度を乗算することにより決定され、無(0)、軽度(スコア1、リンパ球ほとんどなし)、中度(スコア2、リンパ組織球性凝集物による腫瘍の限局性浸潤)または重度(スコア3、びまん性浸潤)として評点される。腫瘍組織切片は、AISが≧5の場合、免疫浸潤物によりPD-L1発現陽性としてカウントされる。

30

【0104】

PD-L1 mRNAの発現レベルは、定量的RT-PCRにおいてしばしば用いられる1または複数の参照遺伝子のmRNA発現レベルと比較され得る。

【0105】

いくつかの実施形態において、腫瘍内の悪性細胞および／または浸潤性免疫細胞によるPD-L1の発現レベル(タンパク質および／またはmRNA)は、適切な対照によるPD-L1の発現レベル(タンパク質および／またはmRNA)との比較に基づいて「過剰発現」または「上昇」と決定される。例えば、対照のPD-L1タンパク質またはmRNAの発現レベルは、同タイプの非悪性細胞中で、または対応する正常組織からの切片中で定量されるレベルであり得る。いくつかの好ましい実施形態において、腫瘍試料中のPD-L1タンパク質(および／またはPD-L1 mRNA)が対照におけるものよりも少なくとも10%、20%または30%多い場合、腫瘍試料中のPD-L1発現は上昇したと決定される。

40

【0106】

「腫瘍割合スコア(TPS)」とは、細胞膜上でPD-L1を任意の強度(弱、中または強度)で発現している腫瘍細胞のパーセンテージをいう。線状の部分的または完全な細胞膜の染色は、PD-L1陽性と解釈される。

【0107】

「単核炎症密度スコア(MIDS)」とは、腫瘍に浸潤または隣接しているPD-L1を

50

発現する単核炎症細胞（M I C）（腫瘍巣および隣接する支持間質内の小リンパ球、大リンパ球、単球およびマクロファージ）数の腫瘍細胞の総数に対する比をいう。M I D S は 0 から 4 までのスケールで記録され、0 = なし；1 = 存在するが、100 個の腫瘍細胞あたり 1 個未満の M I C である（< 1 %）；2 = 100 個の腫瘍細胞あたり少なくとも 1 個の M I C があるが、10 個の腫瘍細胞あたり 1 個未満の M I C である（1 ~ 9 %）；3 = 10 個の腫瘍細胞あたり少なくとも 1 個の M I C があるが、腫瘍細胞よりも M I C の数は少ない（10 ~ 99 %）；4 = 腫瘍細胞と少なくとも同数の M I C がある（≥ 100 %）。

【0108】

「組み合わせ陽性スコア（C P S）」とは、腫瘍巣および隣接する支持間質内の P D - L 1 陽性腫瘍細胞および P D - L 1 陽性単核炎症細胞（M I C）の数（分子）の、腫瘍細胞の総数（分母；すなわち P D - L 1 陽性および P D - L 1 陰性の腫瘍細胞数）に対する比をいう。あらゆる強度、すなわち弱（1+）、中（2+）または強度（3+）の P D - L 1 発現が陽性と考えられる。

【0109】

「P D - L 1 発現陽性」とは、少なくとも 1 % の腫瘍割合スコア、単核炎症密度スコアまたは組み合わせ陽性スコア；A I S が ≥ 5；または適切な対照と比較した腫瘍内の悪性細胞および／もしくは浸潤性免疫細胞による P D - L 1 の発現レベル（タンパク質および／または m R N A）の上昇をいう。

【0110】

「D S D R」または「持続的病勢安定率」は、≥ 23 週間の S D を意味する。

【0111】

本明細書中で用いられる「フレームワーク領域」または「F R」は、C D R 領域を除いた免疫グロブリン可変領域を意味する。

【0112】

本明細書中で用いられる「K a b a t」は、E l v i n A . K a b a t（（1991）S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t , 5 t h E d . P u b l i c H e a l t h S e r v i c e , N a t i o n a l I n s t i t u t e s o f H e a l t h , B e t h e s d a , M d .）により開発された免疫グロブリンのアラインメントおよびナンバリングシステムを意味する。

【0113】

「抗 T I G I T 抗体」は、ヒト T I G I T に特異的に結合するモノクローナル抗体を意味する。ヒト T I G I T は、以下のアミノ酸配列を含む：

MRWCLLLIWA QGLRQAPLAS GMMTGTTIETT GNISAEK
 GGS IILQCHLSST TAQVTQVNWE QQDQLLAICN ADL
 GWHISPS FKDRVAPGPG LGLTLQSLTV NDTGEYFCIY
 HTYPDGTYTGRIFFLEVLESS VAEHGARFQI PLLGAMAA
 TL VVIC TAVIVV VALTRKKKAL RIHSVEGDLRRKSAG
 QEEWS PSAPSPPGSC VQAEAAPAGL CGEQRGEDCA E
 LHDYFNVLS YRSLGNCSFF TETG（配列番号 33）；G e n b a n k
 アクセス番号 NP_776160.2 のアミノ酸残基 25 ~ 244（配列番号 33）も参照されたい（配列番号 33 のアミノ酸残基 1 ~ 24 はリーダーペプチドに相当する）。

【0114】

「マイクロサテライト不安定性（M S I）」とは、腫瘍における D N A ミスマッチ修復欠損に関連したゲノム不安定性の形態をいう。B o l a n d e t a l . , C a n c e r R e s e a r c h 58, 5258 - 5257, 1998 を参照されたい。1 つの実施形態において、M S I 解析は、米国国立がん研究所（N C I）が推奨する 5 個のマイクロサテライトマーカー B A T 25（G e n B a n k アクセス番号 9834508）、B

10

20

30

40

50

たい。

50

【0122】

「非レスポンド患者」は、本明細書中に記載される組み合わせ治療での処置への特異的な抗腫瘍応答に言及するとき、患者が抗腫瘍応答を呈さなかったことを意味する。

【0123】

「ORR」または「客観的奏効率」とは、いくつかの実施形態においてCR+PRをいい、ORR（24週）とは、24週の抗がん処置後のコホート中の各患者においてi r R E C I S Tを用いて測定したCRおよびPRをいう。

【0124】

「患者」または「対象」とは、治療が望まれる、または臨床試験、疫学研究に参加しているもしくは対照として用いられる任意の単一の対象をいい、ヒト患者および哺乳動物患者、例えばウシ、ウマ、イヌおよびネコなどが挙げられる。

10

【0125】

「PD-1アンタゴニスト」とは、がん細胞上に発現したPD-L1が免疫細胞（T細胞、B細胞またはNK細胞）上に発現したPD-1に結合することをブロックし、好ましくはがん細胞上に発現したPD-L2が免疫細胞発現性のPD-1に結合することをもブロックする任意の化学物質または生物学的分子を意味する。PD-1およびそのリガンドの別名または同義語としては、PD-1についてはPDCD1、PD1、CD279およびSLEB2；PD-L1についてはPDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274およびB7-H；ならびにPD-L2についてはPDCD1L2、PDL2、B7-DC、BtdcおよびCD273が挙げられる。ヒト個体が処置される本発明の処置方法、薬剤および使用のいずれかにおいて、PD-1アンタゴニストは、ヒトPD-L1のヒトPD-1への結合をブロックし、好ましくはヒトPD-L1およびPD-L2の両方のヒトPD-1への結合をブロックする。ヒトPD-1のアミノ酸配列は、NCBI Locus No. NP_005009中に見出すことができる。ヒトPD-L1およびPD-L2のアミノ酸配列は、それぞれNCBI Locus No. NP_054862およびNP_079515中に見出すことができる。

20

【0126】

本明細書中で用いられるとき、「ペンブロリズマブバリエーション」は、軽鎖CDRの外側の位置に3個、2個または1個の保存的アミノ酸置換を持つことおよび重鎖CDRの外側に6個、5個、4個、3個、2個または1個の保存的アミノ酸置換を持つことを除いてペンブロリズマブ中のものと実質的に同一である重鎖配列および軽鎖配列を含むモノクローナル抗体を意味し、例として、その変異位置はFR領域または定常領域の中にあり、重鎖C末端のリジン残基欠失があってもよい。言い換えれば、ペンブロリズマブおよびペンブロリズマブバリエーションは同一のCDR配列を含むが、それらの完全長軽鎖配列および重鎖配列においてそれぞれ3個または6個を超えない他の位置に保存的アミノ酸置換を持つため、互いに異なる。ペンブロリズマブバリエーションは、次の性質：PD-1への結合アフィニティおよびPD-L1およびPD-L2の各々のPD-1への結合をブロックする能力に関してペンブロリズマブと実質的に同じである。

30

【0127】

本明細書中で用いられるとき、用語「ペメトレキセド」は、5-置換ピロロ[2,3-d]ピリミジンという名称の化合物を指す。詳細には、この用語は、非小細胞肺癌および悪性胸膜中皮腫といった様々ながんに対して抗がん効果を呈するマルチターゲットの葉酸代謝拮抗剤を指す。ペメトレキセドは、葉酸代謝に関与する代謝産物の活性を阻害することによって、非小細胞肺癌および悪性胸膜中皮腫といった様々ながんに対して抗がん効果を呈する。ペメトレキセドのアナログおよびバリエーションも用いられ得る。PCT公開番号WO2014084651A1を参照されたい。

40

【0128】

本明細書中で用いられる「RECIST 1.1効果判定基準」は、応答が測定される文脈に基づいて適切であるように、標的病変または非標的病変についてEisenhauser et al., E. A. et al., Eur. J. Cancer 45:228-

50

247 (2009) 中に規定される定義を意味する。

【0129】

「レスポonder患者」は、本明細書中に記載される組み合わせ治療での処置への特異的な抗腫瘍応答に言及するとき、患者が抗腫瘍応答を呈したことを意味する。

【0130】

「持続性奏功」は、本明細書中に記載される治療薬または組み合わせ治療での処置の休止後の持続性治療効果を意味する。いくつかの実施形態において、持続性奏功は、その持続期間が処置の持続期間と少なくとも同じ、または処置の持続期間より少なくとも1.5、2.0、2.5もしくは3倍長い。

【0131】

タキソールは、卵巣癌、乳癌および肺癌といった多くのタイプのがんの処置のために用いられる有用ながん化学療法剤である。タキソールは、タキソス・ブレバフォリオ (Taxus brevifolia) (タイヘイヨウイチイ) の樹皮に由来する天然物である。タキソールは、有糸分裂の際に微小管の重合を阻害し、その後の細胞死をもたらす。タキソールは、乳がん、卵巣がんおよび肺がんといったがんに対する幅広い殺腫瘍活性スペクトルを示す (McGuire et al., 1996, N. Engl. J. Med. 334:1-6; および Johnson et al., 1996, J. Clin. Oncol. 14:2054-2060)。タキソールは、これらの悪性腫瘍の治療においてしばしば有効であるが、通常、最終的にタキソール抵抗性が発生するために治療的ではない。タキソールに対する細胞の抵抗性は、例えばP-糖タンパク質の発現増強、およびβ鎖の遺伝子変異によるチューブリン構造の変化または重合した微小管内のチューブリン異性体の比率の変化などのメカニズムを包含し得る (Wahl et al., 1996, Nature Medicine 2:72-79; Horwitz et al., 1993, Natl. Cancer Inst. 15:55-61; Haber et al., 1995, J. Biol. Chem. 270:31269-31275; および Giannakakou et al., 1997, J. Biol. Chem. 272:17118-17125)。いくつかの腫瘍は、未知のメカニズムを通じてタキソール抵抗性を獲得する。

【0132】

「組織切片」とは、組織試料の単一の部分または片、例として正常組織または腫瘍の試料から切り出した組織の薄切片をいう。

【0133】

本明細書中で用いられるがんを「処置する」または「処置すること」は、本発明の治療薬を、がんなどを持つまたはがんを診断された対象に、少なくとも1つの肯定的な治療効果、例えばがん細胞数の低減、腫瘍サイズの低減、末梢器官へのがん細胞の浸潤速度の低減、または腫瘍転移もしくは腫瘍増殖速度の低減などを達成するために投与することを意味する。がんにおける肯定的な治療効果は、様々な方法で測定することができる (W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009) を参照されたい)。例えば、腫瘍増殖抑制に関して、NCI標準によると、 $T/C \leq 42\%$ が抗腫瘍活性の最小レベルである。 $T/C < 10\%$ は、高い抗腫瘍活性レベルと考えられ、ここで $T/C (\%) = \text{処置された腫瘍体積の中央値} / \text{対照の腫瘍体積の中央値} \times 100$ である。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される組み合わせ治療への応答は RECIST 1.1 基準または irRC (二次元または一次元) を用いて評価され、本発明の組み合わせによって達成される処置は、PR、CR、OR、PFS、DFS および OS のいずれかである。PFS は、「腫瘍無増悪期間 (Time to Tumor Progression)」とも呼ばれ、処置中および処置後のがんが増殖しない期間を指し示し、患者が CR または PR を経験した時間、同様に患者が SD を経験した時間を包含する。DFS とは、処置中および処置後の患者が疾患のない状態にある期間をいう。OS とは、ナীবまたは未処置の個体または患者と比較した平均余命の延長をいう。いくつかの実施形態において、本発明の組み合わせへの応答は、RECIST 1.1 効果判定基準を用い

10

20

30

40

50

て評価されるPR、CR、PFS、DFS、ORまたはOSのいずれかである。がん患者を処置するために有効である本発明の組み合わせについての処置レジメンは、例えば患者の病態、年齢および体重、ならびに対象において抗がん応答を引き起こす治療の能力などの要因に応じて変わり得る。本発明の態様のうちのいずれかについての実施形態はあらゆる対象における肯定的な治療効果の達成に有効でないこともあるが、当該技術分野で知られている任意の統計的検定、例えばStudentのt検定、 χ^2 検定、MannおよびWhitneyによるU検定、Kruskal-Wallis検定（H検定）、Jonckheere-Terpstra検定ならびにWilcoxon検定などにより決定される統計的に有意な数の対象においては、そのようになる。

【0134】

用語「処置レジメン」、「投薬プロトコール」および「投薬レジメン」は、本発明の組み合わせにおける各治療剤の用量および投与のタイミングを指すために交換可能に用いられる。

【0135】

がんと診断されたまたはがんを持つ疑いのある対象に適用される「腫瘍」とは、任意のサイズの悪性または潜在的に悪性の新生物または組織塊をいい、原発性腫瘍および続発性新生物を包含する。固形腫瘍は、通常は嚢胞または液体の領域を含有しない組織の異常増殖物または塊である。異なるタイプの固形腫瘍が、それらを形成する細胞のタイプによって命名されている。固形腫瘍の例は、肉腫、癌腫およびリンパ腫である。白血病（血液のがん）は、一般に固形腫瘍を形成しない（National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms）。

「腫瘍量（tumor burden）」は、「腫瘍量（tumor load）」とも呼ばれ、全身に分布した腫瘍物質の総量をいう。腫瘍量とは、リンパ節および骨髄を包含する全身のがん細胞の総数または腫瘍（複数可）の全体サイズをいう。腫瘍量は、当該技術分野で知られている種々の方法により、例として、対象から摘出した際に腫瘍（複数可）の寸法を例としてキャリパーを用いて測定することにより、または体内にある間にイメージング技術、例として超音波、骨スキャン、コンピュータ断層撮影（CT）または磁気共鳴画像（MRI）スキャンを用いることなどによって、決定することができる。

【0136】

用語「腫瘍サイズ」とは、腫瘍の長さおよび幅として測定することができる腫瘍の全体サイズをいう。腫瘍サイズは、当該技術分野で知られている種々の方法により、例として、対象から摘出した際に腫瘍（複数可）の寸法を例としてキャリパーを用いて測定することにより、または体内にある間にイメージング技術、例として骨スキャン、超音波、CTまたはMRIスキャンを用いることなどによって、決定され得る。

【0137】

「一次元irRC」とは、Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy: Immune-related Response Criteria using Unidimensional measurements. Clin Cancer Res. 2013; 19(14): 3936-3943中に記載されている一連の基準をいう。これらの基準は、各病変の最長直径（cm）を利用する。

【0138】

本明細書中で用いられる「可変領域」または「V領域」は、異なる抗体間で配列が可変であるIgG鎖のセグメントを意味する。これは、軽鎖中のKabab残基109および重鎖中の113に及ぶ。

【0139】

PD-1アンタゴニストおよび抗TIGIT抗体

本発明の処置方法、薬剤および使用において有用なPD-1アンタゴニストとしては、P

10

20

30

40

50

D-1またはPD-L1に特異的に結合する、好ましくはヒトPD-1またはヒトPD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体(mAb)またはその抗原結合性断片が挙げられる。mAbはヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であり得て、ヒト定常領域を包含し得る。いくつかの実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4定常領域よりなる群から選択され、好ましい実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1またはIgG4定常領域である。いくつかの実施形態において、抗原結合性断片は、Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFvおよびFv断片よりなる群から選択される。抗PD-1または抗PD-L1抗体は、CHO細胞において、慣用的な細胞培養および回収/精製技術を用いて産生され得る。

【0140】

ヒトPD-1に結合し、本発明の処置方法、薬剤および使用において有用なmAbの例は、US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875およびUS2011/0271358中に記載されている。本発明の処置方法、薬剤および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特異的な抗ヒトPD-1 mAbとしては、以下が挙げられる：

ペンブロリズマブ(MK-3475としても知られる)、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)中に記載されている構造を有し、表3中に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含むヒト化IgG4 mAb；ニボルマブ(BMS-936558)、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)中に記載されている構造を有し、表3中に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含むヒトIgG4 mAb；ヒト化抗体である、WO2008/156712中に記載されているh409A11、h409A16およびh409A17、ならびにMedImmuneにより開発中のAMP-514。

【0141】

ヒトPD-L1に結合し、本発明の処置方法、薬剤および使用において有用なmAbの例は、PCT公開番号WO2013/019906およびWO2010/077634 A1、ならびに米国特許第8383796号中に記載されている。本発明の処置方法、薬剤および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特異的な抗ヒトPD-L1 mAbとしては、MPDL3280A、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、ならびにWO2013/019906のそれぞれ配列番号24および配列番号21の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗体が挙げられる。

【0142】

本発明の処置方法、薬剤および使用において有用な他のPD-1アンタゴニストとしては、PD-1またはPD-L1に特異的に結合する、好ましくはヒトPD-1またはヒトPD-L1に特異的に結合するイムノアドヘシン、例として、免疫グロブリン分子の定常領域、例えばFc領域などと融合したPD-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含有する融合タンパク質が挙げられる。PD-1に特異的に結合する免疫接着分子の例は、WO2010/027827およびWO2011/066342中に記載されている。本発明の処置方法、薬剤および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特異的な融合タンパク質としては、PD-L2-Fc融合タンパク質でありヒトPD-1に結合するAMP-224(B7-DCIgとしても知られる)が挙げられる。

【0143】

本発明の処置方法、薬剤および使用のいくつかの好ましい実施形態において、PD-1アンタゴニストは、(a)軽鎖CDR配列番号1、2および3、ならびに(b)重鎖CDR配列番号6、7および8を含むモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片である。

【0144】

本発明の処置方法、薬剤および使用の他の好ましい実施形態において、PD-1アンタゴニストは、ヒトPD-1に特異的に結合し、かつ(a)配列番号9またはそのバリエーション

10

20

30

40

50

を含む重鎖可変領域、および（b）配列番号4またはそのバリエーションを含む軽鎖可変領域を含むモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片である。重鎖可変領域配列のバリエーションは、フレームワーク領域中（すなわちCDRの外側）に最大で17個の保守的アミノ酸置換を持つことを除いて参照配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域中に10個未満、9個未満、8個未満、7個未満、6個未満または5個未満の保守的アミノ酸置換を持つ。軽鎖可変領域配列のバリエーションは、フレームワーク領域中（すなわちCDRの外側）に最大で5個の保守的アミノ酸置換を持つことを除いて参照配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域中に4個未満、3個未満または2個未満の保守的アミノ酸置換を持つ。

【0145】

本発明の処置方法、薬剤および使用の別の好ましい実施形態において、PD-1アンタゴニストは、ヒトPD-1に特異的に結合し、かつ（a）配列番号10を含む重鎖および（b）配列番号5を含む軽鎖を含むモノクローナル抗体である。

【0146】

本発明の処置方法、薬剤および使用のなお別の好ましい実施形態において、PD-1アンタゴニストは、ヒトPD-1に特異的に結合し、かつ（a）配列番号12を含む重鎖および（b）配列番号11を含む軽鎖を含むモノクローナル抗体である。

【0147】

上の処置方法、薬剤および使用の全てにおいて、PD-1アンタゴニストは、PD-L1のPD-1への結合を阻害し、好ましくはPD-L2のPD-1への結合をも阻害する。上の処置方法、薬剤および使用のいくつかの実施形態において、PD-1アンタゴニストは、PD-1またはPD-L1に特異的に結合し、PD-L1のPD-1への結合をブロックするモノクローナル抗体またはその抗原結合性断片である。1つの実施形態において、PD-1アンタゴニストは、重鎖および軽鎖を含む抗PD-1抗体であって、ここで重鎖および軽鎖はそれぞれ配列番号10および配列番号5中のアミノ酸配列を含む。

【0148】

下の表3は、本発明の処置方法、薬剤および使用における使用のための例示的な抗PD-1 mAbのアミノ酸配列のリストを提供する。

【0149】

表3．例示的なPD-1抗体の配列

10

20

30

40

50

【表 3】

抗体の特徴	アミノ酸配列	配列番号
ペンプロリズマブ軽鎖		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	1
CDR2	LASYLES	2
CDR3	QHSRDLPLT	3
可変領域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLT LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK	4
軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLT LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	5
ペンプロリズマブ重鎖		
CDR1	NYYMY	6
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	7
CDR3	RDYRFDMGFDY	8
可変領域	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSS	9
重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSS SLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ	10

10

20

30

40

50

	DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT	
抗体の特徴	アミノ酸配列	配列番号
	LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLGK	
ニボルマブ軽鎖		
軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGGTDFLTISLEPE DFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	11
ニボルマブ重鎖		
重鎖	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNK NTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLGLGK	12

10

20

30

40

50

【0150】

特許請求の範囲に記載の発明において用いられる抗TIGIT抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であり得て、ヒト定常領域を包含し得る。いくつかの実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4定常領域よりなる群から選択され、好ましい実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1またはIgG4定常領域である。

【0151】

1つの実施形態において、抗TIGIT抗体は、31C6である。別の実施形態において、抗TIGIT抗体は、31C6バリエーションである。31C6抗体は、2つの重鎖および

2つの軽鎖を含有するモノクローナル抗体であり、ここで各重鎖は配列番号23のアミノ酸配列を含み、各軽鎖は配列番号22のアミノ酸配列を含む。

【0152】

31C6：以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEHIYSYLSWYQQKPKGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSSPVTKSFNRGEC（配列番号22）；および以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYTFSSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAYAQKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSSGLYSLSVSVTVPSSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号23）；または以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEHIYSYLSWYQQKPKGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK（配列番号24（下線はCDR））；および以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYTFSSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAYAQKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS（配列番号25（下線はCDR））；または以下のCDRを含む：

CDR-L1：RASEHIYSYLS（配列番号26）；

CDR-L2：NAKTLAE（配列番号27）；

CDR-L3：QHFGSPLT（配列番号28）；

CDR-H1：SYVMH（配列番号29）；

CDR-H2：YIDPYNDGAKY AQKFQG（配列番号30）；および

CDR-H3：GGPYGWYFDV（配列番号31）

本発明の処置方法、薬剤および使用のいくつかの好ましい実施形態において、抗TIGIT抗体は、（a）配列番号26、30、27および28の軽鎖CDRならびに（b）配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む。

【0153】

本発明の処置方法、薬剤および使用の他の好ましい実施形態において、抗TIGIT抗体は、（a）配列番号25を含む重鎖可変領域またはそのバリエーション、および（b）配列番号24を含む軽鎖可変領域またはそのバリエーションを含む。重鎖可変領域配列のバリエーションは、フレームワーク領域中（すなわちCDRの外側）に最大で17個の保存的アミノ酸置換を持つことを除いて参照配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域中に10個未満、9個未満、8個未満、7個未満、6個未満または5個未満の保存的アミノ酸置換を持つ。軽鎖可変領域配列のバリエーションは、フレームワーク領域中（すなわちCDRの外側）に最大で5個の保存的アミノ酸置換を持つことを除いて参照配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域中に4個未満、3個未満または2個未満の保存的アミノ酸置換を持つ。このようなバリエーションの例は、国際特許公開番号WO2016/028656に記

載されている（例えば、国際特許公開番号WO2016/028656の配列番号124～133および149～150を参照されたい）。

【0154】

本発明の処置方法、薬剤および使用の別の好ましい実施形態において、抗TIGIT抗体は、（a）配列番号23を含む重鎖、および（b）配列番号22を含む軽鎖を含む。本発明の処置方法、薬剤および使用の別の好ましい実施形態において、抗TIGIT抗体は、（a）配列番号25を含む重鎖可変領域、および（b）配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む。

【0155】

1つの実施形態において、抗PD-1もしくは抗TIGIT抗体または抗原結合性断片は、重鎖定常領域、例としてヒト定常領域、例えば $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ もしくは $\gamma 4$ ヒト重鎖定常領域またはそれらのバリエーションなどを含む。別の実施形態において、抗PD-1もしくは抗TIGIT抗体または抗原結合性断片は、軽鎖定常領域、例としてヒト軽鎖定常領域、例えばラムダもしくはカッパヒト軽鎖領域またはそれらのバリエーションなどを含む。限定されない例として、ヒト重鎖定常領域は $\gamma 1$ であることができ、ヒト軽鎖定常領域はカッパであることができる。別の実施形態において、ヒト重鎖定常領域は $\gamma 4$ であることができ、ヒト軽鎖定常領域はカッパであることができる。代替的实施形態において、抗体のFc領域は、Ser228Pro変異を有する $\gamma 4$ である（Schuurman, J et al., Mol. Immunol. 38:1-8, 2001）。

【0156】

いくつかの実施形態において、異なる定常ドメインが、本明細書中に提供されるCDRに由来するヒト化VL領域およびVH領域に付加され得る。例えば、本発明の抗体（または断片）の特定の用途がエフェクター機能の変化を求めるものである場合、ヒトIgG1以外の重鎖定常ドメインが用いられ得て、またはハイブリッドIgG1/IgG4が利用され得る。例えばヒトIgG4定常ドメインが用いられ得る。本発明は、IgG4定常ドメインを含む抗PD-1抗体または抗TIGIT抗体およびそれらの抗原結合性断片の使用を包含する。1つの実施形態において、IgG4定常ドメインは、EUシステムで228位に、KABAシステムで241位に相当する位置においてネイティブのヒトIgG4定常ドメイン（Swiss-Protアクセッション番号P01861.1）と異なるものであることができ、ここで、適切な鎖内ジスルフィド結合形成を妨げる可能性のあるCys106とCys109（EUシステムでCys226位およびCys229位に、KABAシステムでCys239位およびCys242位に相当する）の間の潜在的な鎖間ジスルフィド結合を防ぐため、ネイティブのSer108はProで置き換えられる。Angal et al. (1993) Mol. Immunol. 30:105を参照されたい。

【0157】

方法、使用および薬剤

1つの態様において、本発明は、抗TIGIT抗体2.1mgから700mgを投与することを含む、患者においてがんを処置する方法であって、抗TIGIT抗体が（a）配列番号26、27および28の軽鎖CDRならびに（b）配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む、前記方法を提供する。1つの態様において、抗TIGIT抗体は、静脈内注入を介して投与される。別の態様において、本発明は、抗TIGIT抗体2.1mgから700mgを抗PD-1または抗PD-L1抗体と共投与することを含む、患者においてがんを処置する方法であって、抗TIGIT抗体が（a）配列番号26、27および28の軽鎖CDRならびに（b）配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む、前記方法を提供する。1つの実施形態において、抗PD-1抗体は、PD-1のPD-L1およびPD-L2への結合をブロックする。1つの実施形態において、2.1mgから700mgの抗TIGIT抗体が投与される。様々な実施形態において、2.1mg、7mg、21mg、70mg、200mg、210mgまたは700mgの抗TIGIT抗体が投与される。別の実施形態において、200～700mgの抗TIGIT抗体が投与

される。別の実施形態において、200～700mgの抗TIGIT抗体が投与される。別の実施形態において、200mgまたは210mgの抗TIGIT抗体が投与される。1つの態様において、抗TIGIT抗体は、静脈内注入を介して投与される。別の態様において、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体は、静脈内注入を介して投与される。さらなる実施形態において、抗TIGIT抗体および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体はいずれも、静脈内注入を介して投与される。

【0158】

さらなる態様において、本発明は、静脈内注入を介して、個体に、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび200mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーションを含む組成物を投与することを含む、患者においてがんを処置するための方法を提供する。別の態様において、本発明は、静脈内注入を介して、個体に、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび210mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーションを含む組成物を投与することを含む、患者においてがんを処置するための方法を提供する。1つの実施形態において、組成物は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび200～700mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーションを含む。1つの実施形態において、組成物は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび700mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーションを含む。

10

【0159】

別の実施形態において、本発明は、がんを処置するための、抗PD-1または抗PD-L1抗体と組み合わせて用いるための抗TIGIT抗体を含む薬剤であって、抗TIGIT抗体が2.1mgから700mgで投与される、前記薬剤を提供する。1つの実施形態において、抗TIGIT抗体は、静脈内注入を介して投与される。別の実施形態において、本発明は、がんを処置するための、抗TIGIT抗体および抗PD-1抗体を含む薬剤を提供する。1つの実施形態において、薬剤は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび200mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーションを含む。別の実施形態において、薬剤は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび700mgの31C6または31C6バリエーションを含む。

20

【0160】

なおさらなる実施形態において、本発明は、個体においてがんを処置するための薬剤の製造における抗TIGIT抗体および抗PD-1または抗PD-L1抗体の使用を提供する。1つの実施形態において、薬剤は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび200mgの抗TIGIT抗体31C6または31C6バリエーションを含む。別の態様において、薬剤は、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび700mgの31C6または31C6バリエーションを含む。なおさらなる実施形態において、本発明は、個体においてがんを処置するための薬剤の製造における抗TIGIT抗体の使用であって、抗TIGIT抗体2.1mgが抗PD-1抗体200mgと共投与される、前記使用を提供する。1つの実施形態において、抗TIGIT抗体および抗PD-1抗体の各々は、静脈内注入を介して投与される。

30

40

【0161】

前述の方法、薬剤および使用において、1つの実施形態において、抗PD-1抗体および抗TIGIT抗体は、合剤化される。1つの実施形態において、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび200mgの抗体31C6または31C6バリエーションを含有する合剤化製品が、静脈内注入のために用いられる。1つの実施形態において、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび300mgの抗体31C6または31C6バリエーションを含有する合剤化製品が、静脈内注入のために用いられる。1つの実施形態において、200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび400mgの抗体31C6または31C6バリエーションを含有する合剤化製品が、静脈内注入のために用いられる。別の実施形態において、200m

50

g のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 500 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションを含む含有する合剤化製品が、静脈内注入のために用いられる。別の実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 600 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションを含む含有する合剤化製品が、静脈内注入のために用いられる。別の実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 700 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションを含む含有する合剤化製品が、静脈内注入のために用いられる。

【0162】

本発明はまた、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、200 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーション、および 1 または複数の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。1つの実施形態において、医薬組成物は、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、300 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーション、および 1 または複数の薬学的に許容される添加剤を含む。1つの実施形態において、医薬組成物は、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、400 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーション、および 1 または複数の薬学的に許容される添加剤を含む。別の実施形態において、医薬組成物は、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、500 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーション、および 1 または複数の薬学的に許容される添加剤を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、600 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーション、および 1 または複数の薬学的に許容される添加剤を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、700 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーション、および 1 または複数の薬学的に許容される添加剤を含む。

【0163】

前述の方法、薬剤および使用において、別の実施形態において、抗 PD-1 または抗 PD-L1 抗体および抗 TIGIT 抗体は、共投与される。1つの実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 200 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションが、1日目に、次いでその後は3週ごとに、静脈内注入を介して共投与される。1つの実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 300 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションが、1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して共投与される。1つの実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 400 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションが、1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して共投与される。別の実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 500 mg の 31C6 または 31C6 バリエーションが、1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して共投与される。別の実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 600 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションが、1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して共投与される。さらなる実施形態において、200 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 700 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションが、1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して共投与される。

【0164】

前述の方法、薬剤および使用において、1つの実施形態において、400 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは1日目に、次いでその後は6週ごとに、および 200 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションは1日目に、次いでその後は週に1回、各々静脈内注入を介して投与される。1つの実施形態において、400 mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、および 300 mg の抗体 31C6 または 31C6 バリエーションは1日目に、次いで

その後は3週ごとに1回、各々静脈内注入を介して投与される。1つの実施形態において、400mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、および400mgの抗体31C6または31C6バリエーションは1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、各々静脈内注入を介して投与される。別の実施形態において、400mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、および500mgの抗体31C6または31C6バリエーションは1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、各々静脈内注入を介して投与される。別の実施形態において、400mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、および600mgの抗体31C6または31C6バリエーションは1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、各々静脈内注入を介して投与される。別の実施形態において、400mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションは1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、および700mgの抗体31C6または31C6バリエーションは1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、各々静脈内注入を介して投与される。

10

20

30

40

50

【0165】

本発明の抗体、組成物および方法により処置され得るがんとしては、限定されるものではないが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、筋腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、中皮腫；消化器：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カルポジ肉腫（Karposi's sarcoma）、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）結腸直腸；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、オステオクロンフローマ（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、コンドロミクソフィブローマ（chondromyxofibroma）、類骨骨腫および巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形神経膠芽腫、乏突起膠細胞腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍性子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌〕、卵胞顆粒膜細胞腫瘍（granulosa thecal cell tumor）、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状横紋筋肉腫（胚性横紋筋肉腫）、輸卵管（癌腫）、乳房；血液学：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）；白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、骨髄腫およびバーキットリンパ腫（Burkett's lymphoma）を包含するリンパ系の造血器腫瘍；急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病を包含する骨髄系の造血器腫瘍；線維肉腫および横紋筋肉腫を包含する間葉起源の腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン腫を包含する中枢および末梢神経系の腫瘍；ならびにメラノーマ、皮膚（非メラノーマ）がん、中皮腫（細胞）、精上皮腫、奇形癌、

骨肉腫、色素性乾皮症 (x en o d e r o m a p i g m e n t o s u m)、角化棘細胞腫 (k e r a t o c t a n t h o m a)、甲状腺濾胞がんおよびカポジ肉腫を包含する他の腫瘍が挙げられる。1つの実施形態において、前述の (f o r g o i n g) がんは、進行性、切除不能または転移性である。1つの実施形態において、患者は、抗 P D - 1 または抗 P D - L 1 治療に不応性である。

【0166】

1つの実施形態において、本発明の抗体、組成物および方法により処置され得るがんとしては、限定されるものではないが、肺がん、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、甲状腺がん、骨髄異形成症候群、膀胱癌、表皮癌、メラノーマ、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、卵巣がん、脳がん、間葉起源のがん、肉腫、奇形癌腫 (t e t r a c a r c i n o m a)、神経芽細胞腫、腎臓癌、肝癌、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫および甲状腺未分化癌が挙げられる。

10

【0167】

別の実施形態において、本発明の抗体、組成物および方法により処置され得るがんとしては、限定されるものではないが、頭頸部扁平上皮がん、胃がん、胃および／または胃－食道接合部の腺癌、腎細胞がん、輸卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、ならびに結腸直腸がんが挙げられる。1つの実施形態において、結腸直腸がん、胃がん、胃および／もしくは胃－食道接合部 (G E J) の腺癌、または子宮内膜がんは、非マイクロサテライト高不安定性 (非 M S I - H) またはミスマッチ修復良好 (p M M R) である。1つの実施形態において、頭頸部扁平上皮がんを有する患者は、抗 P D - 1 または抗 P D - L 1 処置不応性である。1つの実施形態において、結腸直腸がんは、切除不能または転移性 (ステージ I V) である。

20

【0168】

別の実施形態において、本発明の抗体、組成物および方法により処置され得るがんとしては、血液悪性腫瘍、限定されるものではないが、古典的ホジキンリンパ腫 (c H L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、形質転換 D L B C L、グレーゾーンリンパ腫、ダブルヒットリンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (P M B C L) または低悪性度非ホジキンリンパ腫 (i N H L) (例えば、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫または小リンパ球性リンパ腫) が挙げられる。1つの実施形態において、ホジキンリンパ腫を有する患者は、抗 D - 1 または抗 P D - L 1 処置不応性である。

30

【0169】

さらなる実施形態において、本発明の抗体、組成物および方法により処置され得るがんとしては、腎細胞癌、腎盂、輸尿管、膀胱または尿道の尿路上皮癌、メラノーマ、胃腺癌、G E J 腺癌、非小細胞肺がんおよび膀胱がんよりなる群から選択されるがんが挙げられる。1つの実施形態において、前述の (f o r g o i n g) がんは、進行性、切除不能または転移性である。

【0170】

1つの実施形態において、非小細胞肺がんは、進行性またはステージ I V である。別の実施形態において、メラノーマは、進行性またはステージ I I I である。1つの実施形態において、患者は、抗 P D - 1 または抗 P D - L 1 治療に不応性である。

40

【0171】

1つの実施形態において、ペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 3 1 C 6 または 3 1 C 6 バリエーションを含有する合剤化製品が用いられる。さらなる実施形態において、200mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 200mg の 3 1 C 6 または 3 1 C 6 バリエーションを含有する合剤化製品が用いられる。別の実施形態において、200mg のペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションおよび 700mg の 3 1 C 6 または 3 1 C 6 バリエーションを含有する合剤化製品が用いられる。

【0172】

さらなる実施形態において、がんは非小細胞肺がんであり、患者は腫瘍活性化上皮増殖因

50

子受容体（EGFR）または急速進行性線維肉腫Bアイソフォーム（B-Raf）の変異を欠き、かつ未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）またはc-r o s 癌遺伝子1（ROS1）の遺伝子再構成を欠く。さらなる実施形態において、がんは非小細胞肺がんであり、腫瘍は扁平上皮の組織像を持つ。

【0173】

組み合わせ治療はまた、1または複数の付加的な治療剤を含み得る。付加的な治療剤は、例として、化学療法剤、生物療法剤、免疫原性剤（例えば、弱毒化がん細胞、腫瘍抗原、抗原提示細胞、例えば腫瘍由来抗原または核酸でパルスされた樹状細胞など、免疫刺激性サイトカイン（例えば、IL-2、IFN α 2、GM-CSF）、および免疫刺激性サイトカイン、例えば限定されるものではないがGM-CSFなどをコードする遺伝子をトランスフェクトされた細胞）であり得る。付加的な治療剤の具体的な投薬量および投薬スケジュールはさらに変えることができ、最適用量、投薬スケジュールおよび投与経路は用いられている具体的な治療剤に基づいて決定される。

【0174】

化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロスファミドなど；アルキルスルホネート類、例えばブスルファン、イムブスルファンおよびピボスルファンなど；アジリジン類、例えばベンゾドーパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドーパ（meturedopa）およびウレドーパ（uredopa）など；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチローロメラミン（trimethylolmelamine）を包含するエチレンイミン類およびメチラメラミン類（methylmelamine）；アセトゲニン類（特にブラタシンおよびブラタシノン）；カンプトテシン（合成アナログのトポテカンを包含する）；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼルシンおよびピセレシン合成アナログを包含する）；クリプトフィシン類（とりわけクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、KW-2189およびCBI-TMIを包含する）；エリュテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード類、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど；ニトロスウレア類（nitrosurea）、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなど；抗生物質、例えばエンジン系抗生物質（例としてカリケアマイシン、特にカリケアマイシガンマ1IおよびカリケアマイシンファイI1、例としてAgnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)を参照されたい；ダイネマイシンAを包含するダイネマイシン；ビスホスホネート類、例えばクロドロネートなど；エスペラミシン；同様にネオカルチノスタチン発色団および関連の色素タンパク質であるエンジン系抗生物質クロモモフォア（chromophore）、アクラシノマイシン類（aclacinomycin）、アクチノマイシン、オートラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシン類、カクチノマイシン、カラビシン（carabycin）、カミノマイシン（caminomycin）、カルジノフィリン、クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン（モルフォリノードキソルビシン、シアノモルフォリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシンおよびデオキシドキソルビシンを包含する）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン類、例えばマイトマイシンCなど、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、クエラマイシン（quelamycin）、ロドルビシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなど；代謝拮抗

10

20

30

40

50

剤、例えばメトトレキセートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)など；葉酸アナログ、例えばデノブテリン、メトトレキセート、プテロブテリン、トリメトトレキセートなど；プリンアナログ、例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど；ピリミジンアナログ、例えばアンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなど；アンドロゲン類、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど；葉酸補充剤(folic acid replenisher)、例えばフロリン酸(frolinic acid)など；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート(edatraxate)；デホファミン(defofamine)；デメコルチン；ジアジコン；エルホルミチン(elformithine)；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；メイタンシノイド類、例えばメイタンシンおよびアンサミトシン類など；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸(podophyllinic acid)；2-エチルヒドラジン；プロカルバジン；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類(特にT-2毒素、ベラクリンA(verracurin A)、ロリジンAおよびアンゲイジン)；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン(gacytosine)；アラビノシド(「Ara-C」)；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド類、例としてパクリタキセルおよびドセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金アナログ、例えばシスプラチンおよびカルボプラチンなど；ビンブラスチン；白金；エトポシド(VP-16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)；レチノイド類、例えばレチノイン酸など；カペシタビン；ならびに上のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が挙げられる。また、腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストンおよびトレミフェン(フェアストン)を包含する抗エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)など；副腎におけるエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば4(5)-イミダゾール類、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール、レトロゾールおよびアナストロゾールなど；ならびに抗アンドロゲン剤、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロリドおよびゴセレリンなど；ならびに上のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体も挙げられる。

【0175】

本発明の組み合わせ治療における各治療剤は、標準的な医薬実務に従って、単独で、または治療剤と1もしくは複数の薬学的に許容されるキャリア、担体、添加剤および希釈剤を含む薬剤(本明細書中で医薬組成物ともいう)中で投与され得る。

【0176】

本発明の組み合わせ治療における各治療剤は、同時に(すなわち同じ薬剤中で)、同時期に(すなわち任意の順番で一方を投与した直後に他方を投与する別々の薬剤中で)または任意の順番で逐次的に投与され得る。逐次投与は、組み合わせ治療における治療剤が異なる剤形である(1つの剤が錠剤またはカプセルで、別の剤が滅菌された液体である)とき

10

20

30

40

50

、および／または異なる投薬スケジュールで投与されるとき、例として、化学療法剤が少なくとも1日1回投与され、生物療法剤がより低頻度で、例えば週に1回、2週に1回または3週に1回などで投与されるときに、とりわけ有用である。

【0177】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の投与の前に投与され、一方、他の実施形態において、抗TIGIT抗体は、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の投与の後に投与される。別の実施形態において、抗TIGIT抗体は、抗PD-15抗体または抗PD-L1抗体と同時期に投与される。

【0178】

いくつかの実施形態において、組み合わせ治療における治療剤のうちの少なくとも1つは、剤が同じがんを処置するための単剤治療として用いられるときに典型的に使用されるものと同じ薬剤投与レジメン(dosage regimen)(用量、頻度、および処置の持続期間)を用いて投与される。他の実施形態において、患者が受ける、組み合わせ治療における治療剤のうちの少なくとも1つの総量は、剤が単剤治療として用いられるときよりも少なく、例として用量がより少なく、投薬がより低頻度であり、および／または処置の持続期間がより短い。

【0179】

本発明の組み合わせ治療における各低分子治療剤は、経口的に、または静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸、局所および経皮といった投与経路で非経口的に投与することができる。本発明の組み合わせ治療は、腫瘍を摘出するための手術の前または後に用いられ得て、放射線治療の前、最中または後に用いられ得る。

【0180】

いくつかの実施形態において、本発明の組み合わせ治療は、先行して生物療法剤または化学療法剤で処置されていない、すなわち、処置未経験の患者に投与される。他の実施形態において、組み合わせ治療は、生物療法剤または化学療法剤での先の治療の後に持続性奏功を達成することに失敗した、すなわち処置を経験した患者に投与される。

【0181】

本発明の組み合わせ治療は、典型的には、触診によって、または当該技術分野で周知のイメージング技術、例えばMRI、超音波またはCATスキャンなどによって発見するのに十分な大きさの腫瘍を処置するために用いられる。本発明の組み合わせ治療は、PD-L1およびPD-L2のうちの一方または両方について検査で陽性となる、好ましくはPD-L1発現について検査で陽性となるがんを持つヒト患者に投与することができる。いくつかの好ましい実施形態において、PD-L1発現は、診断用抗ヒトPD-L1抗体またはその抗原結合性断片を用いて、患者から摘出された腫瘍試料のFFPEまたは凍結組織切片に対するIHCアッセイにおいて検出される。典型的に、患者の医師は、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体および抗TIGIT抗体での処置の開始前に患者から摘出された腫瘍組織試料中のPD-L1発現を決定するための診断検査をオーダーするが、医師が処置開始後の任意の時点で、例えば処置サイクルの完了後などに初回またはその後の診断検査をオーダーする可能性があることも想像される。1つの実施形態において、PD-L1発現は、PD-L1 IHC 22C3 pharmDxアッセイによって測定される。別の実施形態において、患者のPD-L1発現についての単核炎症密度スコアは ≥ 2 である。別の実施形態において、患者のPD-L1発現についての単核炎症密度スコアは ≥ 3 である。別の実施形態において、患者のPD-L1発現についての単核炎症密度スコアは ≥ 4 である。別の実施形態において、患者のPD-L1発現についての腫瘍割合スコアは $\geq 1\%$ である。別の実施形態において、患者のPD-L1発現についての腫瘍割合スコアは $20 \geq 10\%$ である。別の実施形態において、患者のPD-L1発現についての腫瘍割合スコアは $\geq 20\%$ である。別の実施形態において、患者のPD-L1発現についての腫瘍割合スコアは $\geq 30\%$ である。さらなる実施形態において、患者のPD-L1発現についての組み合わせ陽性スコアは $\geq 1\%$ である。さらなる実施形態において、患者のPD-L1発現についての組み合わせ陽性スコアは1から20%の間である。さらなる実施

10

20

30

40

50

形態において、患者のPD-L1発現についての組み合わせ陽性スコアは $\geq 2\%$ である。さらなる実施形態において、患者のPD-L1発現についての組み合わせ陽性スコアは $\geq 5\%$ である。いっそうさらなる実施形態において、患者のPD-L1発現についての組み合わせ陽性スコアは $\geq 10\%$ である。さらなる実施形態において、患者のPD-L1発現についての組み合わせ陽性スコアは $\geq 15\%$ である。いっそうさらなる実施形態において、患者のPD-L1発現についての組み合わせ陽性スコアは $\geq 20\%$ である。

【0182】

本発明の1つの好ましい実施形態において、組み合わせ治療における抗PD-1抗体はニボルマブであり、 $1\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $2\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $3\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $5\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 10mg Q2W、 $1\text{mg}/\text{kg}$ Q3W、 $2\text{mg}/\text{kg}$ Q3W、 $3\text{mg}/\text{kg}$ Q3W、 $5\text{mg}/\text{kg}$ Q3Wおよび $10\text{mg}/\text{kg}$ Q3Wよりなる群から選択される用量で静脈内投与される。

10

【0183】

本発明の別の好ましい実施形態において、組み合わせ治療における抗PD-1抗体はペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーションであり、液体薬剤で、 $1\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $2\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $3\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $5\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $10\text{mg}/\text{kg}$ Q2W、 $1\text{mg}/\text{kg}$ Q3W、 $2\text{mg}/\text{kg}$ Q3W、 $3\text{mg}/\text{kg}$ Q3W、 $5\text{mg}/\text{kg}$ Q3W、 $10\text{mg}/\text{kg}$ Q3Wおよびこれらの用量のいずれかの一用量等価物、すなわち、例えば 200mg Q3Wなどよりなる群から選択される用量で投与される。いくつかの実施形態において、ペンブロリズマブは、 10mM ヒスチジンバッファー pH 5.5中の $25\text{mg}/\text{mL}$ ペンブロリズマブ、 7% (w/v) スクロース、 0.02% (w/v) ポリソルベート80を含む液体薬剤として提供される。他の実施形態において、ペンブロリズマブは、約 125 から約 $200\text{mg}/\text{mL}$ のペンブロリズマブまたはその抗原結合性断片；約 10mM ヒスチジンバッファー；約 10mM L-メチオニンまたは薬学的に許容されるその塩；約 7% (w/v) スクロース；および約 0.02% (w/v) ポリソルベート80を含む液体薬剤として提供される。

20

【0184】

本発明のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片は、4週または6週ごとに1回で12週間以上、患者に投与される。他の実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片は、6週ごとに1回で16週間以上、18週間以上、20週間以上、24週間以上、28週間以上、30週間以上、32週間以上、36週間以上、40週間以上、42週間以上、44週間以上、48週間以上、52週間以上、54週間以上、56週間以上、60週間以上、64週間以上、66週間以上、68週間以上、72週間以上、76週間以上、78週間以上、80週間以上、84週間以上、88週間以上または90週間以上、患者に投与される。他の実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片は、6週ごとに 400mg で投与される。

30

【0185】

いくつかの実施形態において、選択された用量のペンブロリズマブは、IV注入によって投与される。1つの実施形態において、選択された用量のペンブロリズマブは、IV注入によって、25から40分の間、または約30分の時間をかけて投与される。

40

【0186】

いくつかの実施形態において、患者は、少なくとも24週間、例として、8回の3週サイクルの組み合わせ治療で処置される。いくつかの実施形態において、組み合わせ治療での処置は、患者がPDまたはCRのエビデンスを呈するまで続けられる。

【0187】

本開示の薬学的に許容される添加剤としては、例えば、溶媒、増量剤、緩衝剤、浸透圧調節剤および保存剤が挙げられる（例として、Pramanick et al., *Pharma Times*, 45:65-77, 2013を参照されたい）。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、溶媒、増量剤、緩衝剤および浸透圧調節剤のうちの1または複数として機能する添加剤を含み得る（例として、生理食塩水中の塩化ナトリウムは水性

50

媒体および浸透圧調節剤の両方として働き得る)。本開示の医薬組成物は、非経口投与に適している。

【0188】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、溶媒として水性媒体を含む。好適な媒体としては、例えば滅菌水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水およびリンガー液が挙げられる。いくつかの実施形態において、組成物は等張である。

【0189】

医薬組成物は、増量剤を含み得る。増量剤は、医薬組成物が投与前に凍結乾燥されるときにとりわけ有用である。いくつかの実施形態において、増量剤は、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥中のおよび／または保存中の活性剤の安定化および分解防止の助けとなる保護剤である。好適な増量剤は、糖類（単糖、二糖および多糖）、例えばスクロース、ラクトース、トレハロース、マンニトール、ソルビタール、グルコースおよびラフィノースなどである。

10

【0190】

医薬組成物は、緩衝剤を含み得る。緩衝剤は、加工中、保存中、任意選択で再構成中の活性剤の分解を阻害するようにpHをコントロールする。好適なバッファーとしては、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩または硫酸塩を含む塩が挙げられる。他の好適なバッファーとしては、例えば、アミノ酸、例えばアルギニン、グリシン、ヒスチジンおよびリジンなどが挙げられる。緩衝剤は、さらに塩酸または水酸化ナトリウムを含み得る。いくつかの実施形態において、緩衝剤は、組成物のpHを4から9の範囲内で維持する。いくつかの実施形態において、pHは、4、5、6、7または8（下限）より高い。いくつかの実施形態において、pHは、9、8、7、6または5（上限）より低い。すなわち、pHは、約4から9の範囲内であって、その下限は上限より低い。

20

【0191】

医薬組成物は、浸透圧調節剤を含み得る。好適な浸透圧調節剤としては、例えばグルコース、グリセロール、塩化ナトリウム、グリセリンおよびマンニトールが挙げられる。

【0192】

医薬組成物は、保存剤を含み得る。好適な保存剤としては、例えば抗酸化剤および抗菌剤が挙げられる。一方、好ましい実施形態において、医薬組成物は滅菌条件下で調製されて使い切りの容器中にあり、それゆえに保存剤を含むことを必要としない。

30

【0193】

いくつかの実施形態において、PD-1アンタゴニストとして抗PD-1抗体を含む薬剤は、液体製剤として提供され得て、または使用前に凍結乾燥粉末を注射用滅菌水で再構成することによって調製され得る。WO2012/135408は、本発明における使用に適したペンブロリズマブを含む液体および凍結乾燥薬剤の調合剤を記載している。いくつかの実施形態において、ペンブロリズマブを含む薬剤は、4mLの溶液中に約100mgのペンブロリズマブを含有するガラスバイアルで提供される。1mLの溶液は各々25mgのペンブロリズマブを含有し、L-ヒスチジン（1.55mg）、ポリソルベート80（0.2mg）、スクロース（70mg）および注射用水USP中で製剤化される。溶液は、IV注入のために希釈を必要とする。

40

【0194】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体を含む薬剤は、液体製剤として提供され得て、または使用前に凍結乾燥粉末を注射用滅菌水で再構成することによって調製され得る。1つの実施形態において、液体製剤は、約10～100mg/mLの抗TIGIT抗体；約7%（w/v）のスクロース；約0.02%（w/v）のポリソルベート80；pHが約5.8～6.0の約10mMのL-ヒスチジンバッファー；および約10mMから約15mMのL-メチオニンを含む。

【0195】

本明細書中に記載される薬剤は、第一の容器および第二の容器および添付文書を含むキットとして提供され得る。第一の容器はPD-1アンタゴニストを含む薬剤を少なくとも1

50

用量含有し、第二の容器は抗 T I G I T 抗体を含む 2 . 1 ~ 7 0 0 m g の薬剤を含有し、添付文書またはラベルは薬剤を用いて患者のがんを処置するための説明を含む。第一の容器および第二の容器は、同じもしくは異なる形状（例としてバイアル、シリンジおよびボトル）であり得て、および／または同じもしくは異なる材料（例としてプラスチックまたはガラス）であり得る。キットはさらに、薬剤の投与に有用であり得る他の材料、例えば希釈剤、フィルター、I V バッグおよびライン、針およびシリンジなどを含み得る。キットのいくつかの好ましい実施形態において、P D - 1 アンタゴニストは抗 P D - 1 抗体であり、説明は、その薬剤は I H C アッセイによる P D - L 1 発現についての検査で陽性となるがんを持つ患者の処置における使用が意図されると述べている。

10

【0196】

本発明のこれらのおよび他の態様は、下に列挙される例示的な具体的実施形態も含めて、本明細書中に含有される教示から明らかである。

【0197】

本発明の例示的な具体的実施形態

1 . 患者に 2 . 1 m g から 7 0 0 m g の重鎖および軽鎖を含む抗 T I G I T 抗体を投与することを含む、患者においてがんを処置するための方法であって、軽鎖が配列番号 2 6 、 2 7 および 2 8 の軽鎖 C D R を含み、重鎖が配列番号 2 9 、 3 0 および 3 1 の重鎖 C D R を含み、前記方法。

【0198】

2 . 抗 T I G I T 抗体が、静脈内注入を介して投与される、実施形態 1 の方法。

20

【0199】

3 . 患者が、2 . 1 m g の抗 T I G I T 抗体を投与される、実施形態 1 の方法。

【0200】

4 . 患者が、7 m g の抗 T I G I T 抗体を投与される、実施形態 1 の方法。

【0201】

5 . 患者が、2 1 m g の抗 T I G I T 抗体を投与される、実施形態 1 の方法。

【0202】

6 . 患者が、7 0 m g の抗 T I G I T 抗体を投与される、実施形態 1 の方法。

【0203】

7 . 患者が、2 0 0 m g の抗 T I G I T 抗体を投与される、実施形態 1 の方法。

30

【0204】

8 . 患者が、2 1 0 m g の抗 T I G I T 抗体を投与される、実施形態 1 の方法。

【0205】

9 . 患者が、7 0 0 m g の抗 T I G I T 抗体を投与される、実施形態 1 の方法。

【0206】

1 0 . 患者が、抗 T I G I T 抗体を 1 日目に、次いでその後は 3 週ごとに 1 回投与される、実施形態 1 から 9 のいずれか 1 つの方法。

【0207】

1 1 . 重鎖が配列番号 2 5 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖が配列番号 2 4 を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態 1 から 1 0 のいずれか 1 つの方法。

40

【0208】

1 2 . 抗 T I G I T 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 2 3 を含み、軽鎖は配列番号 2 2 を含む、実施形態 1 から 1 1 のいずれか 1 つの方法。

【0209】

1 3 . 抗 T I G I T 抗体が、3 1 C 6 バリエーションである、実施形態 1 から 1 0 のいずれか一項の方法。

【0210】

1 4 . 抗 T I G I T 抗体が、抗 P D - 1 抗体もしくは抗 P D - L 1 抗体またはそれらの抗原結合性断片と共投与される、実施形態 1 から 1 3 のいずれか 1 つの方法。

【0211】

50

15. 抗TIGIT抗体が、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはそれらの抗原結合性断片と合剤化される、実施形態1から13のいずれか1つの方法。

【0212】

16. 抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片が、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-L1のヒトPD-1への結合をブロックする、実施形態14または15の方法。

【0213】

17. 抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片がまた、ヒトPD-L2のヒトPD-1への結合をブロックする、実施形態16の方法。

【0214】

18. 抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片が、(a)配列番号1、2および3の軽鎖CDRならびに(b)配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む、実施形態17の方法。

【0215】

19. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態18の方法。

【0216】

20. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含む、実施形態18の方法。

【0217】

21. 抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブである、実施形態17の方法。

【0218】

22. 抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブバリエントである、実施形態17の方法。

【0219】

23. 抗PD-1抗体が、ニボルマブである、実施形態14の方法。

【0220】

24. 抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ、デュルバルマブまたはアベルマブである、実施形態14の方法。

【0221】

25. 抗PD-1抗体が、200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、実施形態18～24のいずれか1つの方法。

【0222】

26. 抗PD-1抗体が、400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、実施形態18～24のいずれか1つの方法。

【0223】

27. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗PD-1抗体であって、ここで重鎖は配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号1、2および3の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗TIGIT抗体であって、ここで重鎖は配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含む、実施形態14または15の方法。

【0224】

28. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態14または15の方法。

【0225】

29. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態14ま

10

20

30

40

50

たは 15 の方法。

【0226】

30. 抗PD-1抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、実施形態27~29のいずれか1つの方法。

【0227】

31. 抗PD-1抗体が400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が200mgで3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される、実施形態27~29のいずれか1つの方法。

【0228】

32. 200mgの抗PD-1抗体が、200mgの抗TIGIT抗体と合剤化される、実施形態27~29のいずれか1つの方法。

【0229】

33. がんが、NSCLC、結腸直腸がん、胃がん、乳がん、子宮頸がん、卵巣癌、上皮癌、輸卵管癌または原発性腹膜癌よりなる群から選択される、実施形態1から32のいずれか1つの方法。attribution 臨床試験

34. がんが、NSCLCである、実施形態33の方法。

【0230】

35. (i) カルボプラチンおよびペメトレキセド、または(ii) カルボプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせを投与することをさらに含む、実施形態34の方法。

【0231】

36. 個体が、先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療で処置されていない、または先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療を受けた際に進行性であると確認されている、実施形態1から35のいずれか1つの方法。

【0232】

37. 200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエーション、200mgの31C6または31C6バリエーション、および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【0233】

38. 対象／患者においてがんを処置するための薬剤の製造における、重鎖および軽鎖を含む抗TIGIT抗体の使用であって、ここで軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含み、重鎖は配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む、前記使用。

【0234】

39. 抗TIGIT抗体が、静脈内注入のために製剤化される、および／または静脈内注入によって投与される、実施形態38の使用。

【0235】

40. 患者が、2.1mgの抗TIGIT抗体を投与される、実施形態38または39の使用。

【0236】

41. 患者が、7mgの抗TIGIT抗体を投与される、実施形態38または39の使用。

【0237】

42. 患者が、21mgの抗TIGIT抗体を投与される、実施形態38または39の使用。

【0238】

43. 患者が、70mgの抗TIGIT抗体を投与される、実施形態38または39の使用。

【0239】

10

20

30

40

50

44. 患者が、200mgの抗TIGIT抗体を投与される、実施形態38または39の使用。

【0240】

45. 患者が、210mgの抗TIGIT抗体を投与される、実施形態38または39の使用。

【0241】

46. 患者が、700mgの抗TIGIT抗体を投与される、実施形態38または39の使用。

【0242】

47. 患者が、抗TIGIT抗体を1日目に、次いでその後は3週ごとに1回投与される、実施形態38から46のいずれか1つの使用。 10

【0243】

48. 重鎖が配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖が配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態1から10のいずれか1つの使用。

【0244】

49. 抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む、実施形態38から48のいずれか1つの使用。

【0245】

50. 抗TIGIT抗体が、31C6バリエーションである、実施形態38から47のいずれか一項の使用。 20

【0246】

51. 抗TIGIT抗体が、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはそれらの抗原結合性断片と共投与される、実施形態38から50のいずれか1つの使用。

【0247】

52. 抗TIGIT抗体が、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはそれらの抗原結合性断片と合剤化される、実施形態38から50のいずれか1つの使用。

【0248】

53. 抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片が、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-L1のヒトPD-1への結合をブロックする、実施形態51または52の使用。 30

【0249】

54. 抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片がまた、ヒトPD-L2のヒトPD-1への結合をブロックする、実施形態53の使用。

【0250】

55. 抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片が、(a)配列番号1、2および3の軽鎖CDRならびに(b)配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む、実施形態54の使用。

【0251】

56. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態55の使用。 40

【0252】

57. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含む、実施形態56の使用。

【0253】

58. 抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブである、実施形態51から54のいずれかの使用。

【0254】

59. 抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブバリエーションである、実施形態51から54のいずれかの使用。

【0255】

60. 抗PD-1抗体が、ニボルマブである、実施形態51または52の使用。

【0256】

61. 抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ、デュルバルマブまたはアベルマブである、実施形態14の方法。

【0257】

62. 抗PD-1抗体が、200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、実施形態55～58のいずれか1つの使用。

【0258】

63. 抗PD-1抗体が、400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、実施形態55～58のいずれか1つの使用。

【0259】

64. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗PD-1抗体であって、ここで重鎖は配列番号6、7および8の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号1、2および3の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗TIGIT抗体であって、ここで重鎖は配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域を含む、実施形態51または52の使用。

【0260】

65. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号9を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号4を含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態51または52の使用。

【0261】

66. 抗PD-1抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号10を含み、軽鎖は配列番号5を含み；ならびに抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む軽鎖可変領域を含む、実施形態51または52の使用。

【0262】

67. 抗PD-1抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、実施形態64から66のいずれか1つの使用。

【0263】

68. 抗PD-1抗体が400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が200mgで3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される、実施形態64から66のいずれか1つの使用。

【0264】

69. 200mgの抗PD-1抗体が、200mgの抗TIGIT抗体と合剤化される、実施形態64から66のいずれか1つの使用。

【0265】

70. がんが、NSCLC、結腸直腸がん、胃がん、乳がん、子宮頸がん、卵巣がん、上皮がん、輸卵管がんまたは原発性腹膜癌よりなる群から選択される、実施形態38から69のいずれか1つの使用。

【0266】

71. がんが、NSCLCである、実施形態70の使用。

【0267】

72. (i) カルボプラチンおよびペメトレキセド、または(ii) カルボプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせの使用をさらに含む、実施形態38から71のいずれかの使用。

【0268】

10

20

30

40

50

73. 個体が、先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療で処置されていない、または先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療を受けた際に進行性であると確認されている、実施形態38から72のいずれか1つの使用。

【0269】

一般的方法

分子生物学における標準的方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA) に記載されている。標準的な方法はまた、Ausbel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY中にも出ており、これは細菌細胞におけるクローニングおよびDNA突然変異誘発 (Vol. 1)、哺乳動物細胞および酵母におけるクローニング (Vol. 2)、複合糖質およびタンパク質の発現 (Vol. 3) およびバイオインフォマティクス (Vol. 4) を記載している。

10

20

【0270】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離および結晶化を包含するタンパク質精製方法は、記載されている (Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York)。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾および融合タンパク質の生産、タンパク質のグリコシル化は、記載されている (例としてColigan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N. J., pp. 384-391を参照されたい)。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の生産、精製および断片化は、記載されている (Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 上のHarlow and Lane)。リガンド/受容体相互作用の特性評価のための標準的技術は、利用可能である (例としてColigan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New Yorkを参照されたい)。

30

40

【0271】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体およびヒト化抗体は、調製することができる (例としてShepherd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal

50

onal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) J. Immunol. 165:6205; He, et al. (1998) J. Immunol. 160:1029; Tang et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499; 米国特許第6,329,511号を参照されたい)。

10

【0272】

ヒト化への代替法は、ファージ上にディスプレイされたヒト抗体ライブラリーまたはトランスジェニックマウスにおけるヒト抗体ライブラリーを用いることである (Vaughan et al. (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al. (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399)。

20

【0273】

抗原の精製は、抗体作製に必要なではない。動物に目的抗原を有する細胞を免疫することができる。脾臓細胞を次いで免疫動物から分離し、脾臓細胞をミエローマ細胞株と融合することでハイブリドーマを生産することができる (例として Meyaard et al. (1997) Immunity 7:283-290; Wright et al. (2000) Immunity 13:233-242; 上の Preston et al.; Kaithamana et al. (1999) J. Immunol. 163:5157-5164を参照されたい)。

30

【0274】

抗体は、例として低分子量の薬物分子、酵素、リポソーム、ポリエチレングリコール (PEG) とコンジュゲートさせることができる。抗体は、治療薬、診断薬、キットまたは他の目的のために有用であり、例として色素、放射性同位体、酵素、または金属、例として金コロイドと結合した抗体を包含する (例として Le Doussal et al. (1991) J. Immunol. 146:169-175; Gibellini et al. (1998) J. Immunol. 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) J. Immunol. 162:2804-2811; Everts et al. (2002) J. Immunol. 168:883-889を参照されたい)。

40

【0275】

蛍光活性化細胞分取 (FACS) を包含するフローサイトメトリー法は、利用可能である (例として Owens, et al. (1994) Flow Cytometry P

50

principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJを参照されたい)。例として診断用試薬としての使用のための、核酸プライマーおよびプローブを包含する核酸、ポリペプチドならびに抗体の修飾に適した蛍光試薬は、利用可能である (Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO)。

10

【0276】

免疫系の組織学の標準的方法は、記載されている (例としてMuller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al. (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al. (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NYを参照されたい)。

20

【0277】

例として抗原性断片、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能的ドメイン、グリコシル化部位および配列アラインメントを決定するためのソフトウェアパッケージおよびデータベースは、利用可能である (例としてGenBank, Vector NTI (登録商標) Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher (登録商標) (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, et al. (2000) Bioinformatics 16:741-742; Menne, et al. (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al. (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690を参照されたい)。

30

【実施例】

【0278】

実施例1：進行性固形腫瘍における抗TIGIT抗体の臨床試験

この試験は、抗TIGIT抗体である31C6の単剤治療 (パートA、アーム1) およびペンブロリズマブと組み合わせた31C6 (パートA、アーム2) の多施設共同の非盲検用量漸増試験であった。試験のパートBは、単剤治療として、およびペンブロリズマブと組み合わせて用いられたときの31C6抗体のフェーズ2推奨用量を推定するための用量確認フェーズである。進行性の固形腫瘍を有する参加者における、単剤治療として、およびペンブロリズマブと組み合わせて用いられたときの31C6抗体の抗腫瘍活性は、パートBにおいて、非ランダム化試験デザインで判定された。パートBは、組み合わせにおける31C6抗体の2つの用量を、プログラム死1 (PD-1) 処置ナイーブがんを有する参加者において、1:1ランダム化試験デザインを用いて判定した。

40

【0279】

試験のパートAの際、対象は、2つの処置アームのうちの1つに割り付けられた：

アーム1：単剤治療として31C6漸増用量2.1mg、7mg、21mg、70mg、210mgおよび700mgを3週ごと (Q3W)、静脈内注入 (IV) による。

50

【0280】

アーム2：ペンブロリズマブ（200mg Q3W）IVと組み合わせて、31C6漸増用量2.1mg、7mg、21mg、70mg、210mgおよび700mgを3週ごと（Q3W）IV。

【0281】

パートAは、RECISTに従って測定可能な疾患を持ち、ECOG PS 0-1であった、臨床的に有効な処置がない転移性固形腫瘍を有する成人を包含し；先行するCTLA-4、PD-1またはPD-L1阻害剤での処置は、AEのために中止されたものでなければ認められた。用量漸増は、改変毒性発現確率区間デザインに従い、目標とする用量制限毒性率を約30%とした。ペンブロリズマブは200mg Q3Wで投与された。抗TIGIT 31C6抗体は、2.1mgから700mgで投与された。抗TIGIT抗体およびペンブロリズマブは、35サイクル、または進行、耐えられない毒性、もしくは試験責任医師もしくは患者の決定があるまで与えられた。用量漸増の際、各用量で最低3名の患者が必要であった。用量漸増および確認は、いずれかの用量レベルで14名の患者が処置された後、完了した。主要エンドポイントは、単剤治療としての、およびペンブロリズマブと組み合わせた抗TIGIT抗体31C6の安全性 耐容性であり、これはそれぞれのフェーズ2推奨用量（RP2D）を確立するためのものである。副次的エンドポイントは、単剤治療としての、およびペンブロリズマブと組み合わせた抗TIGIT抗体31C6のPK、抗TIGIT抗体31C6と共に与えられるペンブロリズマブのPK、ならびに単剤治療としての、およびペンブロリズマブと組み合わせた抗TIGIT抗体31C6のORR（RECIST v1.1、試験責任医師によるレビュー）である。

【0282】

パートBは、ペンブロリズマブと組み合わせた31C6の用量確認である。加えて、拡大コホートは、単剤治療としてのおよびペンブロリズマブと組み合わせた31C6の抗腫瘍有効性を評価した。試験の拡大部への組み入れは、次のがんを有する対象にオープンであった：

- － PD-1 / PD-L1 阻害剤処置不応性 NSCLC、
- － PD-1 / PD-L1 阻害剤ナীব NSCLC、
- － 結腸直腸がん
- － 乳がん
- － 卵巣上皮癌、輸卵管癌、または原発性腹膜癌。

【0283】

試験のパートAについてのベースライン特性は、次の表：ベースライン特性：表4（データカットオフ日：2018年8月16日）に示される。

【0284】

表4．ベースライン特性（データカットオフ日：2018年8月16日）

10

20

30

40

50

【表 4】

特性、n (%)	31C6単剤治療 N = 34	31C6 + ペンブロリズマブ N = 34
年齢、中央値（範囲）	67.5 (33-82)	62.5 (24-79)
男性	16 (47%)	22 (65%)
ECOG PS 1	17 (50%)	22 (65%)
先行処置		
ネオアジュバント	1 (3%)	0
アジュバント	2 (6%)	3 (9%)
1	3 (9%)	2 (6%)
2	9 (26%)	15 (44%)
3	5 (15%)	5 (15%)
4	8 (24%)	3 (9%)
≥5	5 (15%)	4 (12%)
欠損	1 (3%)	2 (6%)

10

20

【0285】

表 5．ベースライン特性（データカットオフ日：2018年8月16日）

30

40

50

【表 5】

原発がん、n (%)	31C6単剤治療 N = 34	31C6 + ペンブロリズマブ N = 34
NSCLC	7 (21%)	7 (21%)
結腸直腸	6 (18%)	4 (12%)
卵巣	4 (12%)	2 (6%)
胃／GEJ	3 (9%)	5 (15%)
頭頸部	3 (9%)	0
胸腺	2 (6%)	1 (3%)
脾臓	1 (3%)	2 (6%)
尿路上皮	1 (3%)	2 (6%)
乳房	0	2 (6%)
肉腫	0	2 (6%)
他	5 (15%) ^a	5 (15%) ^b
欠損／不明	2 (6%)	2 (6%)
a: 各々1名の食道、胆嚢、小腸、中皮腫およびSCLCを有する患者を包含する。		
b: 各々1名のメラノーマ、メルケル細胞、RCC、扁平上皮および子宮を有する患者を包含する。		

10

20

【0286】

30

結果：

このファースト・イン・ヒューマン（first-in-human）の試験において、単剤治療として、およびペンブロリズマブ（200mg）と組み合わせて与えられた31C6 抗TIGIT抗体は、良好に耐容され、試験された全ての用量にわたって管理可能な安全性があった。用量決定はDLTなしで完了し、処置関連の死亡者はいなかった。図1に、単剤治療アームおよび組み合わせ治療アームの両方からのPKデータを記載する。単剤治療について、患者の状況は次のとおりであった：処置中2名、処置中止32名（病勢進行27名、医師の決定2名、および離脱3名）。13名の患者は、ペンブロリズマブでの組み合わせ治療にクロスオーバーした。

【0287】

40

抗TIGIT 31C6およびペンブロリズマブの組み合わせについて、予め指定した各用量レベルについての用量漸増は完了した。DLTは観察されなかった。組み合わせ治療での患者の状況は次のとおりであった：処置中7名、処置中止27名（病勢進行25名、医師の決定1名、および離脱1名）。有害事象の概略を下に載せる：

表6：有害事象の概略

50

【表 6】

有害事象、n (%)	31C6単剤治療 N = 34	31C6 + ペンブロリズマ ブ N = 47 ^a
全ての原因		
全グレード	33 (97%)	45 (96%)
グレード3-5	13 (38%)	20 (43%)
グレード5	1 (3%)	3 (6%)
中止に至ったもの	0	1 (2%)
処置関連		
全グレード	19 (56%)	28 (60%)
グレード3-5	2 (6%)	5 (11%)
グレード5	0	0
中止に至ったもの	0	0
a:元々組み合わせに割り付けられた34名の患者、および31C6単剤治療からクロスオーバーした13名の患者を包含する。		

10

20

【 0 2 8 8 】

表 7：処置関連有害事象：

30

40

50

【表 7】

31C6単剤治療 N=34		31C6 + ペンブロリズマブ N=47 ^a	
≥2名の患者において発生、n (%)		≥2名の患者において発生、n (%)	
疲労感	5 (15%)	掻痒感	10 (21%)
掻痒感	4 (12%)	疲労感	4 (9%)
貧血	3 (9%)	吐き気	4 (9%)
輸注関連反応	3 (9%)	発疹	4 (9%)
関節痛	2 (6%)	食欲減退	3 (6%)
食欲減退	2 (6%)	下痢	3 (6%)
ご瘡様皮膚炎	2 (6%)	ALT増加	2 (4%)
下痢	2 (6%)	呼吸困難	2 (4%)
頭痛	2 (6%)	低リン血症	2 (4%)
吐き気	2 (6%)	末梢神経障害	2 (4%)
発疹	2 (6%)	発熱	2 (4%)
斑点状丘疹	2 (6%)	斑点状丘疹	2 (4%)
2件のグレード3：貧血および下痢 （各々n = 1） 0件のグレード4		5件のグレード3：ALT増加、大腸炎、γGT増加、過敏症および斑点状丘疹（各々n = 1） 0件のグレード4	
a:元々組み合わせに割り付けられた34名の患者、および31C6単剤治療からクロスオーバーした13名の患者を包含する。 データカットオフ日：2018年8月16日			

10

20

30

40

【0289】

加えて、重度の前処置を受けた集団において、複数の腫瘍タイプにわたって、とりわけ組み合わせ治療の有望な抗腫瘍活性が観察された。詳細には、31C6単剤治療のみで3%のORRおよび35%のDCRが観察され、31C6およびペンブロリズマブの組み合わせ治療については19%のORRおよび47%のDCRが観察された。単剤治療から組み合わせ治療にクロスオーバーした患者において、奏功が観察された。図2Aおよび図2Bに、標的病変のベースラインからの最良パーセンテージ変化 (RECIST v1.1、試験責任医師によるレビュー) を示す。図3Aおよび図3Bに、処置持続期間および応答 (RECIST v1.1、試験責任医師によるレビュー) の図を示す。抗腫瘍活性 (R

50

ECIST v 1.1、試験責任医師によるレビュー)の概略は、下に示される：

表 8：抗腫瘍活性

【表 8】

抗がん活性 ^a		
応答	31C6単剤治療 N=34	31C6 + ペンブロリズマブ N=43 ^b
ORR, % (95% CI)	3% (<1-15)	19% (8-33)
DCR, % (95% CI)	35% (20-54)	47% (31-62)
最良効果、n (%)		
完全奏功	0	0
部分奏功	1 (3%)	8 (19%)
病勢安定	11 (32%)	12 (28%)
病勢進行	13 (38%)	20 (47%)
評価せず ^c	9 (26%)	3 (7%)
a:ベースライン時に測定可能な疾患を有した患者において判定。確認された応答および確認されていない応答を包含する。		
b:元々組み合わせに割り付けられた34名の患者、および31C6単剤治療からクロスオーバーした13名の患者を包含する。		
c:カットオフ日時点でベースライン後の評価がない。データカットオフ日：2018年8月16日		

10

20

30

40

50

【0290】

B R C A 野生型卵巣がんを有する75歳の高齢女性患者において部分奏効が観察された。この患者は先行して4ラインの化学療法を受けていたが、抗PD-1または抗PD-L1療法は先行して受けていなかった。この患者は31C6 抗TIGIT抗体2.1mgの単剤治療を受け、RECISTに従ってPDが文書に記録され、その後、2.1mgの31C6 抗TIGIT抗体+200mgのペンブロリズマブの組み合わせ治療にクロスオーバーした。クロスオーバーから9週後に部分奏効が観察された。詳細には、腫瘍体積が85%減少し、全ての病変（腸間膜沈着物、リンパ節（傍大動脈、腸骨、子宮頸部））のサイズが縮小した。奏効は13ヶ月時点で継続していた。処置は発疹のため中止された。

【0291】

実施例 2：

フェーズ I 試験のパート B

上の実施例 1 に記載されているフェーズ I 試験のパート B のデザインは、次のとおりである：

表 9：フェーズ I 試験のパート B のデザイン

【表 9】

腫瘍タイプ	31C6用量	先行治療	処置アーム
NSCLC	200 mg	PD-1ナীব	31C6単剤治療
			31C6 + ペンブロリズマブ (200 mg)
		PD-1不応性	31C6 + ペンブロリズマブ (200 mg)
乳房（少なくとも10名のTNBC）	200 mg	PD-1ナীব	31C6 + ペンブロリズマブ (200 mg)
卵巣（白金製剤抵抗性）	200 mg	PD-1ナীব	31C6 + ペンブロリズマブ (200 mg)
CRC	200 MG	PD-1ナীব	31C6 + ペンブロリズマブ (200 mg)
子宮頸部	200 MG	PD-1ナীব	31C6 + ペンブロリズマブ (200 mg)
子宮頸部	700 MG	PD-1ナীব	31C6 + ペンブロリズマブ (200 mg)

10

20

30

【0292】

加えて、次の組み合わせを続行中である：

扁平上皮PD1ナীবNSCLCにおける31C6 + ペンブロリズマブ + カルボプラチンおよびパクリタキセル（タキソール）

非扁平上皮PD1ナীবNSCLCにおける31C6 + ペンブロリズマブ + カルボプラチン

扁平上皮PD1ナীবNSCLCにおける31C6 + ペンブロリズマブ + カルボプラチンおよびタキソール

40

結果：

安全性の概要

2019年9月時点で、31C6およびペンブロリズマブの副作用プロファイルはペンブロリズマブ単独と同等であることが観察された。副作用率は、31C6単剤治療処置と31C6およびペンブロリズマブの組み合わせ治療処置との間で同様であった。副腎機能不全および輸注反応は、ペンブロリズマブ反射性交感神経性ジストロフィー（RSD）よりも高い割合で発生した。表10の概要を参照されたい。

【0293】

表10． 副腎機能不全および輸注反応の概要

50

【表 10】

	31C6 (n=68)	31C6+ ペンブロ (n= 236)	ペンブロリズマブ RSD (n=2799)
副腎機能不全	1, 1.5% (0.0,7.9%)	6, 2.5% (0.9,5.5%)	22, 0.8% (0.5,1.2%)
輸注反応	3, 4.4% (0.9,12.4%)	14, 5.9% (3.3,9.8%)	70, 2.5% (2.0,3.1%)

10

【0294】

例えば200mgなどの用量を投与された患者は直線的なクリアランス値を示すことが観察され、これはパートAのデータにおける先の知見と一致していた（200mg：CL＝0.49L／日および $t_{1/2} = 9.9$ 日；700mg：CL＝0.48L／日および $t_{1/2} = 9.4$ 日）。また、PKの変動も解析され、一貫した結果を示した（CLのCV＝46％）。

【0295】

有効性

抗腫瘍活性は、パートB. PD-1ナীব NSCLCにおいて試験された異なる患者群において解析された。

20

【0296】

ナীব NSCLC患者において奏功が観察され、これを図4および表11に示す（RECIST v1.1、試験責任医師によるレビュー）。ORRデータは、全てのPD-L1レベルを有する患者を組み入れ、より処置ラインが進行しているにもかかわらず、31C6およびペンブロリズマブの組み合わせが対照より高いことを示している。1または複数のラインの治療を先行して受け、TPSが≥1％であった、KN-010に組み入れられたNSCLC対象において、ORRは18％であった。

【0297】

表11. PD-1ナীব NSCLCにおける試験責任医師によるRECIST 1.1による最良総合効果

30

40

50

【表 1 1】

	確認なし	確認あり
集団中の対象	41	41
CR	1 (2%)	1 (2%)
PR	10 (24%)	8 (20%)
ORR	11 (27%)	9 (22%)
SD	12 (29%)	13 (32%)
DCR	23 (56%)	22 (54%)
PD	14 (34%)	14 (34%)
NE または NA	4 (10%)	5 (12%)

10

20

【0298】

KN-010：100%のptsがTPS $\geq$ 1、29%のptsが3L+
 ペンブロ+31C6：52%のptsがTPS $\geq$ 1、60%の対象が3L+
 加えて、31C6抗体（200mg）単剤治療、または31C6（200mg）およびペ
 ンブロリズマブ（200m）の組み合わせ治療のいずれかで処置されたPD-1不応性N
 SCLCを有する対象における試験責任医師によるRECIST1.1による最良効果を
 示すデータが得られた。表12を参照されたい。単剤治療の活性は選択されていないPD
 1不応性NSCLCにおいて観察され、また顕著なORR結果も観察された。単剤治療の
 奏功は、CRを含め、知られたものであった。31C6抗体（200mg）の単剤治療の
 ORR結果は、組み合わせ治療の結果と同様であった。

30

【0299】

表12. 31C6単独、またはペンブロリズマブとの組み合わせで処置されたPD-1
 不応性NSCLCを有する対象における試験責任医師によるRECIST1.1による最
 良総合効果

40

50

【表 1 2】

処置アーム	対象数	応答	確認なし	確認あり
31C6	41			
		CR*	1 (2%)	1 (2%)
		PR	2 (5%)	1 (2%)
		ORR	3 (7%)	2 (5%)
		SD	13 (32%)	13 (32%)
		DCR	16 (37%)	15 (37%)
		PD	19 (46%)	19 (46%)
		NE または NA	6 (15%)	7 (15%)
31C6 + ペンブ ロ	37			
		CR	0 (0%)	0 (0%)
		PR	1 (3%)*	1 (3%)
		ORR	1 (3%)	1 (3%)
		SD	17 (46%)	17 (46%)
		DCR	18 (49%)	18 (49%)
		PD	16 (43%)	16 (43%)
		NE または NA	3 (8%)	3 (8%)

【0300】

31C6でのPD-1不応性NSCLC対象の83%が3L+31C6(200mg)単独、またはペンブロリズマブ(200mg)との組み合わせ治療で処置されたPD-1不応性NSCLCを有する対象における奏功持続期間データを、表13、ならびに図5Aおよび5Bに示す。

【0301】

表13. 31C6(200mg)+ペンブロリズマブで処置されたPD-1不応性NSCLCを有する対象における奏功持続期間

10

20

30

40

50

【表 1 3】

奏功持続期間	31C6 (N=41)	31C6 + ペンブ ロ リ ズ マ ブ (N=37)
奏功のあった対象の数 [†]	2	1
奏功までの時間 (月)		
平均値 (SD)	6.1(5.8)	1.8()
中央値 (範囲)	6.1(2.1-10.2)	1.8(1.8-1.8)
奏功持続期間 [‡] (月)		
中央値 (範囲)	NR(2.1+-4.2+)	12.7(12.7-12.7)
奏功持続期間が延長された対象の数(% [‡]):		
≥3 ヶ月	1(100.0)	1(100.0)
≥6 ヶ月		1(100.0)
完全奏功または部分奏功が確認された対象を包含する。 打ち切りデータについてはプロダクトリミット (Kaplan-Meier) 法による。 「+」は最終疾患評価時までに病勢進行がないことを指し示す。 NR = 到達せず。 データベースカットオフ日:2019年5月7日		

10

20

30

【0302】

卵巣がん

卵巣がん患者群（パートAおよびパートB）についての有効性データの概要を図6および表14に示す。PD1ナীব卵巣がん（プラチナベースの治療に抵抗性である）対象の群において、ORRが19%（n=27）であることが観察された。PD-L1陽性腫瘍において、さらなる強化が観察された（CPS1、ORR 40%）。奏効までの平均時間は3.5±2.3ヶ月、DORの中央値は4.1～11.2+ヶ月であった。

40

【0303】

表14. 卵巣がん患者についての試験責任医師によるRECIST1.1による最良総合効果

【表 1 4】

	確認なし	確認あり
集団中の対象	27	27
CR	0 (0%)	0 (0%)
PR	5 (19%)	3 (11%)
ORR	5 (19%)	3 (11%)
SD	6 (22%)	8 (30%)
DCR	11 (41%)	11(41%)
PD	13 (48%)	13 (48%)
NE または NA	3 (10%)	3 (10%)

10

20

【0304】

ペンブロ+31C6：（対象の74%が3L+）；3名の確認されたレスポnderが3L+、全てのレスポnderがBRCA陰性。

【0305】

パートB中の白金製剤抵抗性の卵巣がん患者のコホート（n=20）において、用量漸増で卵巣がん対象に（全7例のうち）2例の客観的奏効が観察された後、予備的な有効性を試験した。31C6抗体およびペンブロリズマブの組み合わせ治療（パートAおよびB）で処置された卵巣がんを有する対象において、ORRは19%（5/27）で、DORは4.2-11.4ヶ月であった。27名の卵巣患者のうち、14名の対象についてPD-L1データが利用可能であった。31C6抗体で処置された卵巣患者からのPD-L1陽性（CPS1）腫瘍において、ORRは40%（2/5）であったのに対し、ペンブロリズマブ単剤治療で処置されたPD-L1+卵巣がん対象においては14%であったことが観察された。注目すべきことに、この試験における全ての卵巣レスポnderは、BRCA陰性であった。それゆえに、何らかの特定の治療またはメカニズムに制限されるものではないが、有効性および耐容性に基いて、31C6抗体の単剤治療、および31C6抗体とペンブロリズマブとの組み合わせ治療は、アンメットニーズの高いこの集団において、化学療法を必要としない非常に魅力的な処置の選択肢となる可能性がある。

30

40

【0306】

乳がん

この試験の場合、ファーストラインの患者がいなかったため、2L+、PD-1/L-1を経験した全ての患者の組み入れが認められた。これらの患者について、次の特性：1件のDLT（発熱性好中球減少症）が確認され、10名の患者のうち7名が試験に残った。中止した患者の特性は次のとおりであった：1名の患者が臨床的にPD、2名の患者がAE [PNA（関連なし）、G3 LFT上昇（i.o.（すなわち31C6抗体およびペンブ

50

ロリズマブ) + ペメトレキセド) に関連あり]。この試験において、10名の試験対象患者がスキャンを受け、全員が1回のみスキャンを受けた(SD 7名、PR 2名、PD 1名)。この乳がん試験のデータを図7および表15に示す。

【0307】

表15. 31C6 (200mg) およびペンブロリズマブで処置したPD-1ナীব乳房患者のデータ

【表15】

奏功持続期間	31C6 200mg + ペンブ ロリズマブ (N=42)
奏功のあった対象の数 [†]	2
奏功までの時間 (月)	
平均値 (SD)	3.1(1.4)
中央値 (範囲)	3.1(2.1-4.1)
奏功持続期間 [‡] (月)	
中央値 (範囲)	NR (8.4+-10.4+)
奏功持続期間が延長された対象の数(% [‡]):	
≥3 ヶ月	2(100.0)
≥6 ヶ月	2(100.0)
データベースカットオフ日:2019年5月7日	

10

20

30

【0308】

CRC乳房患者の付随的データが図8および表16にある。

【0309】

表16. 31C6 (200mg) およびペンブロリズマブで処置したPD-1ナীবCRC乳がん患者のデータ

40

50

【表 1 6】

奏功持続期間	31C6 200mg + ペンブ ロリズマブ (N=42)
奏功のあった対象の数 [†]	2
奏功までの時間 (月)	
平均値 (SD)	3.1(1.4)
中央値 (範囲)	3.1(2.1-4.1)
奏功持続期間 [‡] (月)	
中央値 (範囲)	NR(8.4+-10.4+)
奏功持続期間が延長された対象の数(% [‡]):	
≥3 ヶ月	2(100.0)
≥6 ヶ月	2(100.0)
データベースカットオフ日:2019年5月7日	

10

20

【0310】

子宮頸がん

データカットオフ時点で、200mgおよび700mgの用量で、それぞれ7名および8名の患者が試験に残っている。データを、図9Aおよび9B、ならびに表17に示す。この初期の時点では、ペンブロリズマブを使用した200mgと700mgの31C6組み合わせ処置アームの間で、有効性および安全性に大きな差はない。

30

【0311】

表17. 200mgまたは700mgの31C6抗体およびペンブロリズマブに対してランダム化された子宮頸がん患者のデータ

40

50

【表 17】

	31C6 200mg + ペンブ ロ	31C6 700mg + ペンブ ロ
集団中の対象	18	19
CR	0 (0%)	0 (0%)
PR	4 (22%)	3 (16%)
ORR	4 (22%)	3 (16%)
SD	6 (33%)	4 (21%)
DCR	10 (56%)	7 (37%)
PD	7 (39%)	9 (47%)
NE または NA	1 (6%)	3 (16%)

【0312】

結論として、抗体 31C6 の単剤治療は良好に耐受されることが観察された。いずれの副作用も許容されるものであり、ペンブロリズマブと組み合わせた 31C6 抗体について観察された副作用プロファイルは、ペンブロリズマブの単剤治療について観察された結果と同様であった。用量および PK データの点では、31C6 抗体の半減期は約 10 日であることが観察された。通常の PK 変動が観察され、観察された ADA 発生は 10～20% であった。用量の多くが有利な結果を示したが、200mg の予備的な RP2D は依然として有利である。データは、抗体処置の曝露が投薬間隔の全体にわたって維持されたことを示している。最初のデータは、ランダム化用量比較において 200mg および 700mg の 31C6 抗体の同等の安全性／有効性を示している。有利な有効性データのなかで、単剤治療としての 31C6 抗体で、また 31C6 抗体およびペンブロリズマブ両方を使用した組み合わせ治療で NSCLC (PD-1 ナイーブおよび PD-1 不応性) 患者および卵巣がん患者を処置することについて、臨床上有効性の顕著なシグナルが観察された。最も重要なことに、31C6 抗体での処置（いずれも単剤治療および組み合わせ治療の一部として）が、試験された各々のがんにおいて抗腫瘍活性を持つというエビデンスがあった。例えば、PD-1 不応性 NSCLC 患者において単剤治療の抗腫瘍活性が観察された。データには、31C6 単剤治療チェーンで処置した患者における CR、および重鎖における 113 が含まれた。

【0313】

参考文献

1. Sharpe, A. H., Wherry, E. J., Ahmed R., and Freeman G. J. The function of program med cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nature Immunology (2007); 8: 239-245.

2. Dong H et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002 Aug;8(8):793-800.
3. Yang et al. PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human melanoma cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun;49(6(2008)):49:2518-2525.
4. Ghebeh et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* (2006) 8: 190-198. 10
5. Hamanishi J et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* (2007): 104: 3360-3365. 20
6. Thompson RH et al. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clinical genitourin Cancer* (2006): 5: 206-211.
7. Nomi, T. Sho, M., Akahori, T., et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* (2007);13:2151-2157. 30
8. Ohigashi Y et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand 2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Research* (2005): 11: 2947-2953.
9. Inman et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* (2007): 109: 1499-1505. 40
10. Shimauchi T et al. Augmented expression of programmed death-1 in both neoplastic and nonneoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Int. J. Cancer* (2007): 121:2585-2590.
11. Gao et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2009) 15: 971-979. 50

12. Nakanishi J. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother.* (2007) 56:1173-1182.
13. Hino et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* (2010): 00: 1-9.
14. Ghebeh H. Foxp3+ tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. *BMJ Cancer.* 2008 Feb 23;8:57.
15. Ahmadzadeh M et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* (2009) 114: 1537-1544.
16. Thompson RH et al. PD-1 is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patients with renal carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2007) 15: 1757-1761.

10

20

30

40

50

本明細書中で引用される全ての参考文献は、各々の個別の刊行物、データベースエントリー（例としてGenbank配列またはGeneIDエントリー）、特許出願または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に指し示されていた場合と同程度に、参照により組み込まれる。参照による組み込みについてのこの記述は、出願人により、37 C. F. R. § 1.57 (b) (1)に従って、かかる引用が参照による組み込みについての専用の記述に直接隣接していなくとも、その各々が37 C. F. R. § 1.57 (b) (2)に従って明確に同定されているあらゆる個別の刊行物、データベースエントリー（例としてGenbank配列またはGeneIDエントリー）、特許出願または特許と関連付けることが意図されたものである。明細書の中に参照による組み込みについての専用の記述を含めることは、もしあったとしても、参照による組み込みについてのこの一般的な記述を何ら弱めるものではない。本明細書中の参考文献の引用は、参考文献が関連する従来技術であるという自認とは意図されず、これらの刊行物または文書の内容または日付に関して何らの自認を構成するものではない。特許請求の範囲の用語について参考文献が本明細書中に提供される定義と矛盾する定義を提供する範囲で、本明細書中に提供される定義が、特許請求の範囲に記載の発明を解釈するために用いられる。

【図面】
【図 1】

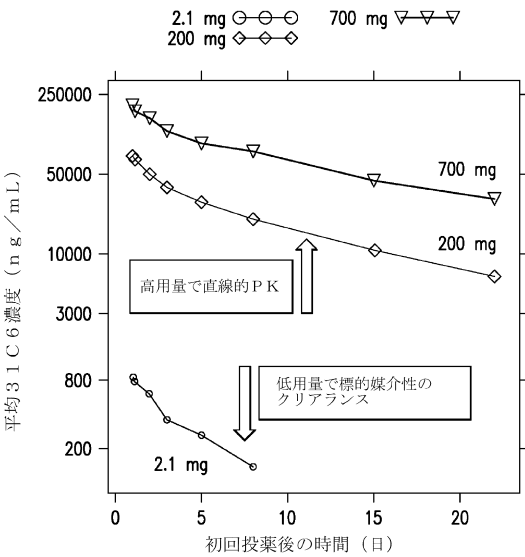


FIG.1

【図 2 A】

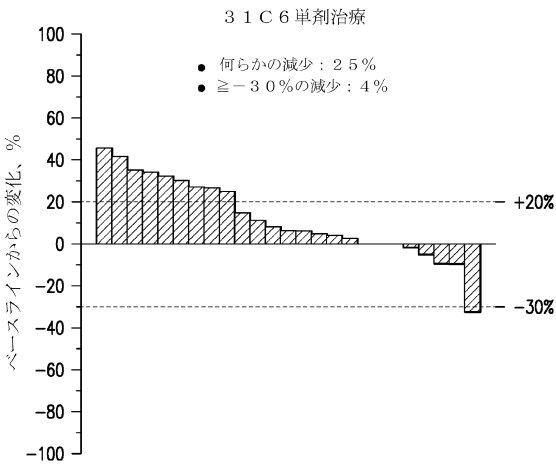


FIG.2A

【図 2 B】

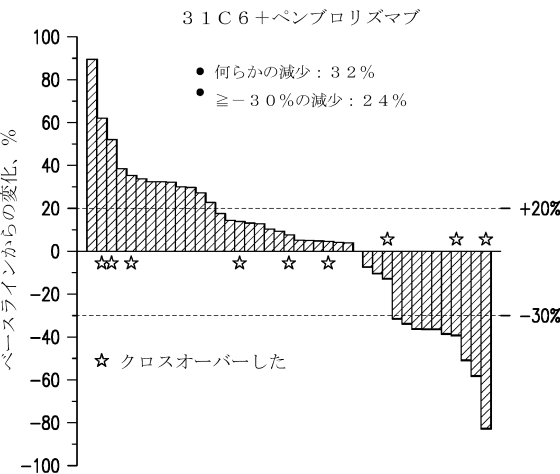


FIG.2B

【図 3 A】

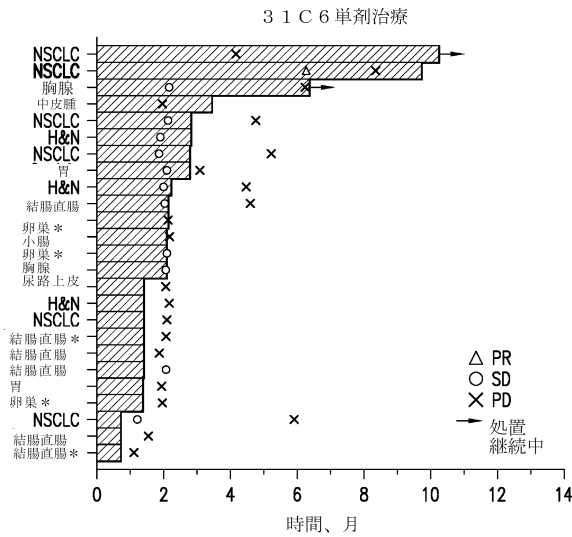


FIG.3A

10

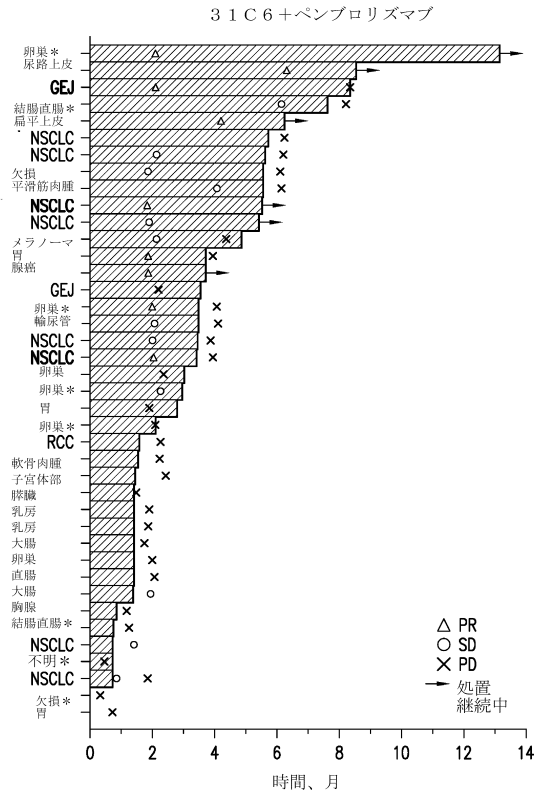
20

30

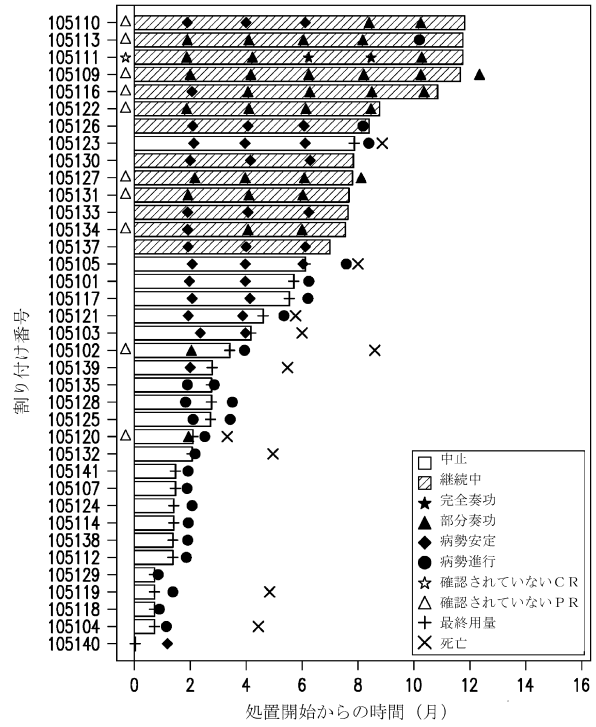
40

50

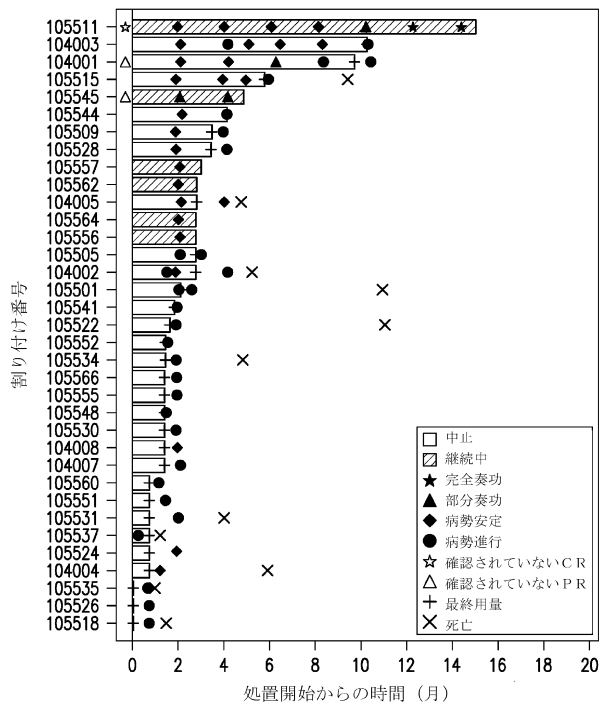
【図 3 B】



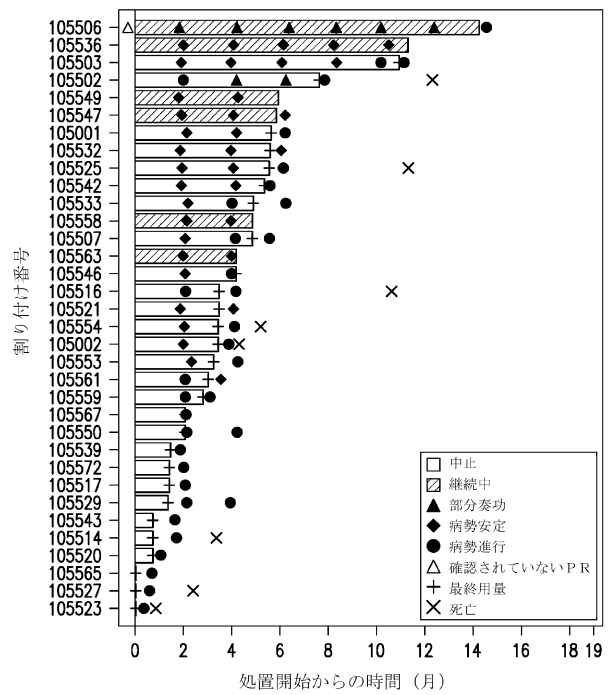
【図 4】



【図 5 A】



【図 5 B】



10

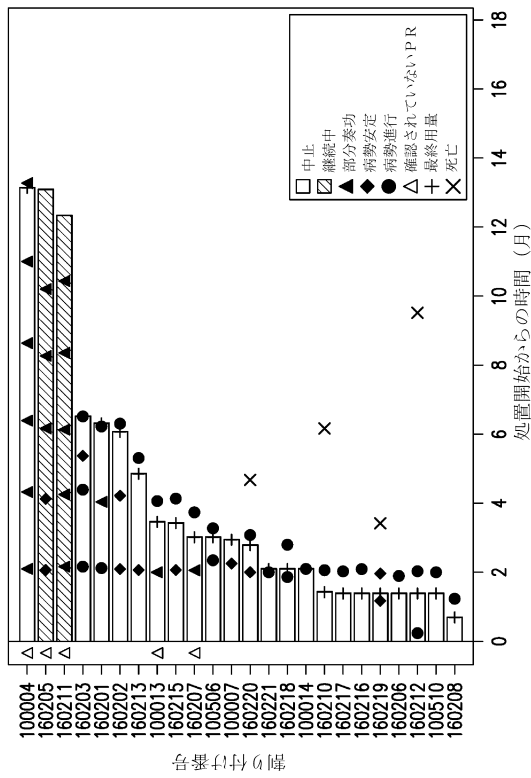
20

30

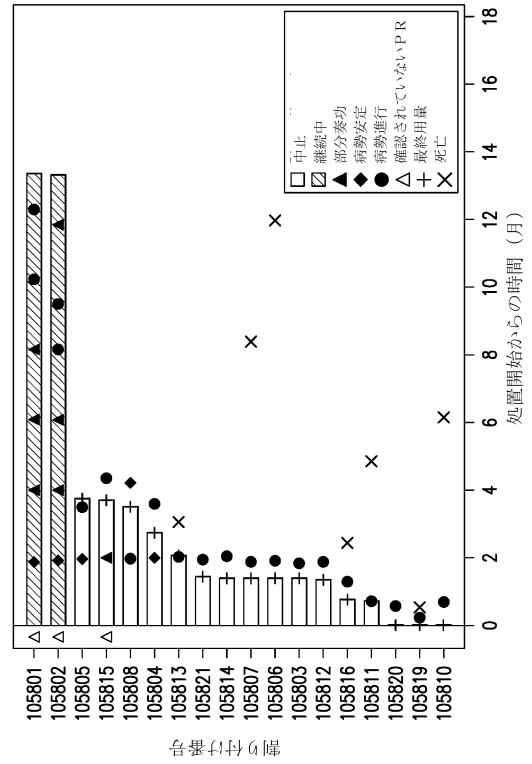
40

50

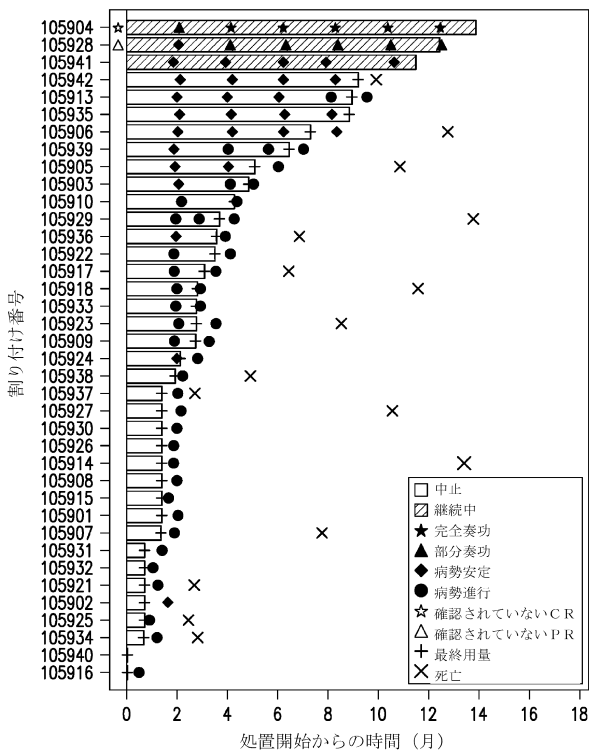
【図 6】



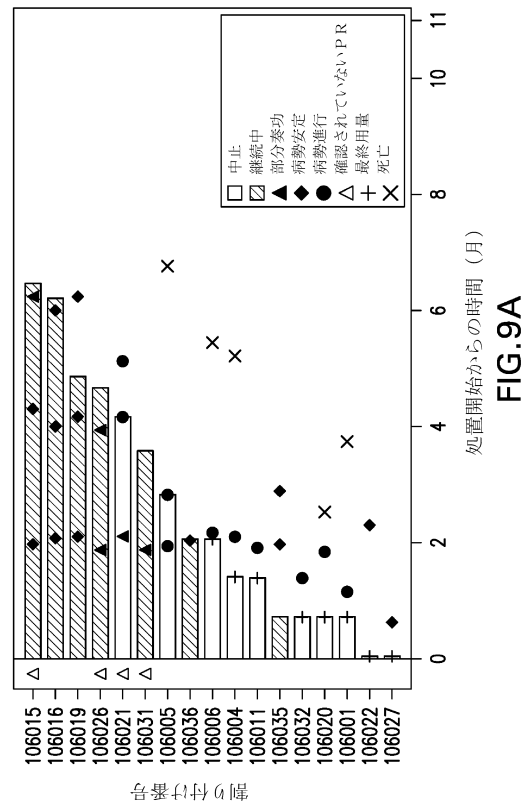
【図 7】



【図 8】



【図 9 A】



10

20

30

40

50

【図 9 B】

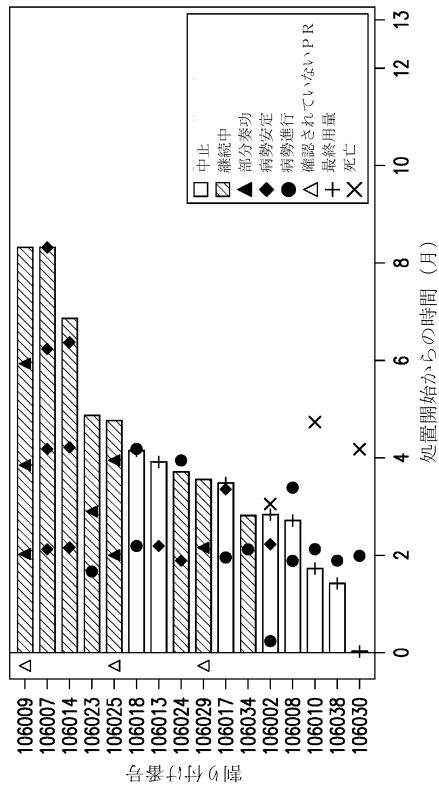


FIG.9B

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月29日(2021.6.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者に2.1mgから700mgの重鎖および軽鎖を含む抗TIGIT抗体を投与することを含む、患者においてがんを処置するための方法であって、軽鎖が配列番号26、27および28の軽鎖CDRを含み、重鎖が配列番号29、30および31の重鎖CDRを含む、前記方法。 10

【請求項2】

抗TIGIT抗体が、静脈内注入を介して投与される、請求項1の方法。

【請求項3】

患者が、2.1mgの抗TIGIT抗体を投与される、請求項1の方法。

【請求項4】

患者が、7mgの抗TIGIT抗体を投与される、請求項1の方法。

【請求項5】

患者が、21mgの抗TIGIT抗体を投与される、請求項1の方法。 20

【請求項6】

患者が、70mgの抗TIGIT抗体を投与される、請求項1の方法。

【請求項7】

患者が、200mgの抗TIGIT抗体を投与される、請求項1の方法。

【請求項8】

患者が、210mgの抗TIGIT抗体を投与される、請求項1の方法。

【請求項9】

患者が、700mgの抗TIGIT抗体を投与される、請求項1の方法。

【請求項10】

患者が、抗TIGIT抗体を1日目に、次いでその後は3週ごとに1回投与される、請求項1から9のいずれか一項の方法。 30

【請求項11】

抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号25を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号24を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1から10のいずれか一項の方法。

【請求項12】

抗TIGIT抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号23を含み、軽鎖は配列番号22を含む、請求項1から11のいずれか一項の方法。

【請求項13】

抗TIGIT抗体が、31C6バリエーションである、請求項1から10のいずれか一項の方法。 40

【請求項14】

抗TIGIT抗体が、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはそれらの抗原結合性断片と共投与される、請求項1から13のいずれか一項の方法。

【請求項15】

抗TIGIT抗体が、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体またはそれらの抗原結合性断片と合剤化される、請求項1から13のいずれか一項の方法。

【請求項16】

抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片が、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD 50

－ L 1 のヒト P D－ 1 への結合をブロックする、請求項 1 4 または 1 5 の方法。

【請求項 1 7】

抗 P D－ 1 抗体またはその抗原結合性断片がまた、ヒト P D－ L 2 のヒト P D－ 1 への結合をブロックする、請求項 1 6 の方法。

【請求項 1 8】

抗 P D－ 1 抗体またはその抗原結合性断片が、（ a ）配列番号 1、2 および 3 の軽鎖 C D R ならびに（ b ）配列番号 6、7 および 8 の重鎖 C D R を含む、請求項 1 7 の方法。

【請求項 1 9】

抗 P D－ 1 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 9 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 4 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 8 の方法。

【請求項 2 0】

抗 P D－ 1 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 1 0 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 5 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 8 の方法。

【請求項 2 1】

抗 P D－ 1 抗体が、ペンブロリズマブである、請求項 1 7 の方法。

【請求項 2 2】

抗 P D－ 1 抗体が、ペンブロリズマブバリエーションである、請求項 1 7 の方法。

【請求項 2 3】

抗 P D－ 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 4】

抗 P D－ L 1 抗体が、アテゾリズマブ、デュルバルマブまたはアベルマブである、請求項 1 4 の方法。

【請求項 2 5】

抗 P D－ 1 抗体が、2 0 0 m g で 1 日目に、次いでその後は 3 週ごとに 1 回、静脈内注入を介して投与される、請求項 1 8 ～ 2 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 2 6】

抗 P D－ 1 抗体が、4 0 0 m g で 1 日目に、次いでその後は 6 週ごとに 1 回、静脈内注入を介して投与される、請求項 1 8 ～ 2 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 2 7】

抗 P D－ 1 抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗 P D－ 1 抗体であって、ここで重鎖は配列番号 6、7 および 8 の重鎖 C D R を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 1、2 および 3 の軽鎖 C D R を含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗 T I G I T 抗体が重鎖および軽鎖を含むヒト化抗 T I G I T 抗体であって、ここで重鎖は配列番号 2 9、3 0 および 3 1 の重鎖 C D R を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 2 6、2 7 および 2 8 の軽鎖 C D R を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 4 または 1 5 の方法。

【請求項 2 8】

抗 P D－ 1 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 9 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 4 を含む軽鎖可変領域を含み；ならびに抗 T I G I T 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 2 5 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 2 4 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 4 または 1 5 の方法。

【請求項 2 9】

抗 P D－ 1 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 1 0 を含み、軽鎖は配列番号 5 を含み；ならびに抗 T I G I T 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 2 3 を含み、軽鎖は配列番号 2 2 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 4 または 1 5 の方法。

【請求項 3 0】

抗 P D－ 1 抗体が 2 0 0 m g で 1 日目に、次いでその後は 3 週ごとに 1 回、静脈内注入を介して投与され、抗 T I G I T 抗体が 2 0 0 m g で 1 日目に、次いでその後は 3 週ごとに 1 回、静脈内注入を介して投与される、請求項 2 7 ～ 2 9 のいずれか一項の方法。

【請求項 3 1】

10

20

30

40

50

抗PD-1抗体が400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が200mgで3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

【請求項32】

抗PD-1抗体が200mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が700mgで1日目に、次いでその後は3週ごとに1回、静脈内注入を介して投与される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

【請求項33】

抗PD-1抗体が400mgで1日目に、次いでその後は6週ごとに1回、静脈内注入を介して投与され、抗TIGIT抗体が700mgで3週ごとに1回、1日目に静脈内注入を介して投与される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

10

【請求項34】

200mgの抗PD-1抗体が、200mgの抗TIGIT抗体と合剤化される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

【請求項35】

200mgの抗PD-1抗体が、700mgの抗TIGIT抗体と合剤化される、請求項27～29のいずれか一項の方法。

【請求項36】

がんが、NSCLC、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、乳がん、卵巣がん、上皮がん、輸卵管がんまたは原発性腹膜癌よりなる群から選択される、請求項1から35のいずれか一項の方法。

20

【請求項37】

がんが、NSCLCである、請求項36の方法。

【請求項38】

カルボプラチンおよびペメトレキセド、または(ii)カルボプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせを投与することをさらに含む、請求項1から37のいずれかの方法。

【請求項39】

個体が、先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療で処置されていない、または先行して抗PD-1もしくは抗PD-L1治療を受けた際に進行性であると確認されている、請求項1から38のいずれか一項の方法。

30

【請求項40】

200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、200mgの31C6抗体または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項41】

200mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、2.1から700mgの31C6抗体または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項42】

400mgのペンブロリズマブまたはペンブロリズマブバリエント、2.1から700mgの31C6抗体または31C6バリエント、および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

40

【請求項43】

2.1mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬組成物。

【請求項44】

7mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬組成物。

【請求項45】

21mgの31C6抗体または31C6バリエントを含む、請求項41または42の医薬

50

組成物。

【請求項 4 6】

7 0 m g の 3 1 C 6 抗体または 3 1 C 6 バリエントを含む、請求項 4 1 または 4 2 の医薬組成物。

【請求項 4 7】

2 0 0 m g の 3 1 C 6 抗体または 3 1 C 6 バリエントを含む、請求項 4 1 または 4 2 の医薬組成物。

【請求項 4 8】

2 1 0 m g の 3 1 C 6 抗体または 3 1 C 6 バリエントを含む、請求項 4 1 または 4 2 の医薬組成物。

【請求項 4 9】

7 0 0 m g の 3 1 C 6 抗体または 3 1 C 6 バリエントを含む、請求項 4 1 または 4 2 の医薬組成物。

【請求項 5 0】

3 1 C 6 抗体または 3 1 C 6 バリエントが重鎖および軽鎖を含み、ここで軽鎖は配列番号 2 6、2 7 および 2 8 の軽鎖 C D R を含み、重鎖は配列番号 2 9、3 0 および 3 1 の重鎖 C D R を含む、請求項 4 0 ～ 4 9 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 5 1】

3 1 C 6 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 2 5 を含む重鎖可変領域を含み、軽鎖は配列番号 2 4 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 4 0 ～ 4 9 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 5 2】

3 1 C 6 抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで重鎖は配列番号 2 3 を含み、軽鎖は配列番号 2 2 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 4 0 ～ 4 9 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 5 3】

請求項 4 0 ～ 5 2 の医薬組成物のいずれか、および使用のための説明書を含む、がんを処置するためのキット。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/59581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C07K 16/28; A61K 39/395 (2020.01)

CPC - C07K 16/2803; C07K 2317/56; C07K 2317/565; A61K 2039/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/0355589 A1 (MERCK SHARPE AND DOHME CORPORATION) 8 December 2016 (08.12.2016). Especially para [0002], [0145], [0341], [0342], [0347], [0486], SEQ ID NOs: 128, 132	1-10
Y	US 2016/0304607 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB) 20 October 2016 (20.10.2016). Especially para [0136], [0138]	1-10
Y	US 2016/0060337 A1 (AMGEN, INC.) 3 March 2016 (03.03.2016). Especially para [0058], pg 7 col 1 Table 1.	4, 5, 6, 8, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2020

Date of mailing of the international search report

25 MAR 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/59581

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 11-39, 50-53
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-----continued on Extra Sheet-----

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-10

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US 19/59581

Continuation of Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-10, drawn to a method of treating cancer in a patient comprising administering to a patient an anti-TIGIT antibody.

Group II: Claims 40-49, drawn to a pharmaceutical composition comprising pembrolizumab and 31C6 antibody [i.e. anti-TIGIT antibody] and a pharmaceutically acceptable excipient.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I has the special technical feature of administering to a patient an anti-TIGIT antibody, not required by Group II.

Group II has the special technical feature of a pharmaceutical composition comprising pembrolizumab and 31C6 antibody [i.e. anti-TIGIT antibody] and a pharmaceutically acceptable excipient, not required by Group I.

Common Technical Feature:

Groups I and II share the common technical feature of 2.1 to 700 mg of anti-TIGIT antibody 31C6.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is disclosed by US 2016/0355589 A1 to Merck Sharpe Dohme Corporation (hereinafter "Merck").

As to the common technical feature, Merck discloses 2.1 to 700 mg of anti-TIGIT antibody 31C6 (para [0347]; "An anti-TIGIT antibody of the present invention is administered, e.g., subcutaneously or intravenously, on a weekly, biweekly, "every 4 weeks," monthly, bimonthly, or quarterly basis at 10, 20, 50, 80, 100, 200, 500, 1000 or 2500 mg/subject"; para [0145]; "An "anti-TIGIT antibody or antigen-binding fragment thereof of the present invention" includes: any antibody or antigen-binding fragment thereof that is discussed herein (e.g., 14A6, 28H5, 31C6 or humanized versions of the these antibodies disclosed in Table 4)").

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Groups I and II lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (cont.): Claims 11-39, 50-53 are multiple dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

4 C 2 0 6

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/337

4 H 0 4 5

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04

C 0 7 D 305/14 (2006.01)

C 0 7 D 305/14

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ツアイ, ミンメイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115-5727、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・33

(72)発明者 チャータッシュ, エリオット・ケー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ヒーリー, ジェーン・アン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ララ, マリカ

-
- アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
- (72)発明者 リー, トミー・ルオシ
- アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０８８２０、エジソン、ニコール・テラス・２６
- (72)発明者 マヤワラ, カピル
- アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
- (72)発明者 プレドユ, ラルカ・アンドレイ
- アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・２０００
- (72)発明者 ウィリアムズ, シビル・エム・ジー
- アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・３３
- (72)発明者 ソン, ジェン
- アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０９０、ウェストフィールド、ゴルフ・エッジ・ドライブ・２３２
- F ターム (参考) 4C048 TT08 UU01 XX01
- 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF05 GG03 GG04 HH01
- 4C076 AA11 AA16 BB13 CC27 FF11 FF68
- 4C085 AA13 AA14 EE01 EE03 GG02
- 4C086 AA01 AA02 MA02 MA03 MA04 MA07 MA17 MA66 NA05 NA14
ZB26 ZC75
- 4C206 AA01 AA02 MA02 MA03 MA04 MA11 MA37 MA86 NA05 NA14
ZB26 ZC75
- 4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA20